

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2004年11月25日 (25.11.2004)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2004/101526 A1

(51)国際特許分類7: C07D 215/48, A61K 31/47, A61P 35/00, 29/00, 9/10, 27/02, 3/10, 3/04, 11/06, 43/00

(74)代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号 銀座ファーストビル創英國際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/005788

(22)国際出願日: 2004年4月22日 (22.04.2004)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:  
60/464,674 2003年4月22日 (22.04.2003) US

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 有本 達 (ARIMOTO, Itaru) [JP/JP]; 〒1120002 東京都文京区小石川3-34-6-405 Tokyo (JP). 吉澤 一洋 (YOSHIZAWA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒3140143 茨城県鹿島郡神栖町神栖2-13-6-101 Ibaraki (JP). 鎌田 厚 (KAMADA, Atsushi) [JP/JP]; 〒3001216 茨城県牛久市神谷2-7-30 Ibaraki (JP).

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54)Title: POLYMORPHOUS CRYSTAL OF 4-(3-CHLORO-4-(CYCLOPROPYLAMINOCARBONYL)AMINOPHOXY)-7-METHOXY-6-QUNOLINECARBOXAMIDE AND METHOD FOR PREPARATION THEREOF

(54)発明の名称: 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶及びその製造方法

(57)Abstract: A polymorphous crystal (A) of 4-(3-chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quonolinecarboxamide having a diffraction peak at a diffraction angle ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) of  $15.75^\circ$  in the powder X-ray diffractometry; and a polymorphous crystal (B) of 4-(3-chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quonolinecarboxamide having a diffraction peak at a diffraction angle ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) of  $21.75^\circ$  in the powder X-ray diffractometry.

(57)要約: 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $15.75^\circ$ に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(A)及び粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $21.75^\circ$ に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(B)。

WO 2004/101526 A1

## 明細書

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶及びその製造方法  
技術分野

【0001】本発明は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶及びその製造方法に関する。

### 背景技術

【0002】4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(別名:4-[3-クロロ-4-(N'-シクロプロピルウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド)は、優れた血管新生阻害作用を示すことが知られている(国際公開第02/32872号パンフレット)。また、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、強いc-Ki<sub>t</sub>キナーゼ阻害作用を示すことも知られている(95th Annual Meeting Proceedings, AACR(American Association for Cancer Research), Volume 45, Page 1070-1071, 2004)。

### 発明の開示

【0003】しかしながら、従来の製造方法により得られる4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドよりも、さらに物性面や安定性において優れると期待される当該化合物の結晶、並びに、容易且つ純度高く当該結晶を製造するとのできる製造方法が求められている。

【0004】そこで、本発明の目的は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの結晶及びその製造方法を提供することにある。

【0005】 上記目的を達成するために、本発明は以下の（1）～（10）の多形結晶を提供する。

（1）：粉末X線回折において、回折角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $15.75^\circ$ に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶（A）。

（2）：粉末X線回折において、更に、回折角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $9.98^\circ$ 及び $11.01^\circ$ に回折ピークを有する（1）記載の多形結晶（A）。

（3）：臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶（A）。

（4）：（1）又は（2）の多形結晶であって、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶（A）。

（5）：更に、波数 $1712.2 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有する（3）又は（4）記載の多形結晶（A）。

（6）：粉末X線回折において、回折角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $21.75^\circ$ に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶（B）。

（7）：粉末X線回折において、更に、回折角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） $12.43^\circ$ 及び $16.56^\circ$ に回折ピークを有する（6）記載の多形結晶（B）。

（8）：臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 $1557.6 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカル

ボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (B)。

(9) : (6) 又は (7) 記載の多形結晶であって、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数  $1557.6 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$  に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (B)。

(10) : 更に、波数  $1464.4 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$  に吸収を有する (8) 又は (9) 記載の多形結晶 (B)。

【0006】 本発明はまた、以下の (11) ~ (28) の多形結晶の製造方法を提供する。

(11) : (1) ~ (5) のいずれかに記載の 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (A) を製造する製造方法であって、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (結晶を形成していても、形成していないてもよい。) を良溶媒である有機溶媒に溶解させ、次いで、貧溶媒を急激に混和する工程、を備えることを特徴とする製造方法。

(12) : (1) ~ (5) のいずれかに記載の 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (A) を製造する製造方法であって、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒である有機溶媒に攪拌しつつ溶解させ、次いで、析出する結晶が攪拌停止時に沈殿するように貧溶媒を混和する工程、を備えることを特徴とする製造方法。

(13) : (1) ~ (5) のいずれかに記載の 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (A) を製造する製造方法であって、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (結晶を形成していても、形成していないてもよい。) を良溶媒である有機溶媒に溶解させ、次いで、貧溶媒を急激に混和する工程、を備えることを特徴とする製造方法。

ルボキサミドの多形結晶（A）を製造する製造方法であって、7-メトキシ-4-クロロ-2-キノリン-6-カルボキサミド及び1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアを、塩基の存在下、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して良溶媒である有機溶媒中で反応させ、次いで、貧溶媒を急激に混和する工程、を備えることを特徴とする製造方法。  
5

(14)：前記貧溶媒を、10分以内で急激に混和することを特徴とする(11)～(13)のいずれかに記載の製造方法。

(15)：(6)～(10)のいずれかに記載の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶（B）を製造する製造方法であって、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（結晶を形成していても、形成していないてもよい。）を良溶媒である有機溶媒に溶解させ、次いで、貧溶媒をゆっくりと混和する工程、を備えることを特徴とする製造方法。  
10  
15

(16)：(6)～(10)のいずれかに記載の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶（B）を製造する製造方法であって、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒である有機溶媒に攪拌しつつ溶解させ、次いで、析出する結晶が攪拌停止時に溶媒全体に拡散するように貧溶媒を混和する工程、を備えることを特徴とする製造方法。  
20

(17)：(6)～(10)のいずれかに記載の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶（B）を製造する製造方法であって、7-メトキシ-4-クロロ-2-キノリン-6-カルボキサミド及び1-(2-クロロ-4-ヒドロ

キシフェニル) - 3 - シクロプロピルウレアを、塩基の存在下、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドに対して良溶媒である有機溶媒中で反応させ、次いで、貧溶媒をゆっくりと混和する工程、を備えることを特徴とする製造方法。

5 (18) : 前記貧溶媒を、1時間以上でゆっくり混和することを特徴とする(15)～(17)のいずれかに記載の製造方法。

(19) : (6)～(10)のいずれかに記載の4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドの多形結晶(B)を製造する製造方法であって、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $15.75^\circ$ に回折ピークを有する、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドの多形結晶(A)を、前記多形結晶に対する良溶媒である有機溶媒と前記多形結晶に対する貧溶媒との混液中で、懸濁状態で加熱する工程、を備えることを特徴とする製造方法。

15 (20) : 前記多形結晶(A)は、粉末X線回折において、更に、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.98^\circ$ 及び $11.01^\circ$ に回折ピークを有する多形結晶であることを特徴とする(19)記載の製造方法。

(21) : (6)～(10)のいずれかに記載の4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドの多形結晶(B)を製造する製造方法であって、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数  $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$  に吸収を有する、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドの多形結晶(A)を、前記多形結晶に対する良溶媒である有機溶媒と前記多形結晶に対する貧溶媒との混液中で、懸濁状態で加熱する工程、を備えることを特徴とする製造方法。

25 (22) : (19)又は(20)記載の製造方法であって、前記多形結晶(A)は、

臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 3 4 5 2. 3 ± 2. 5 cm<sup>-1</sup>に吸収を有する多形結晶であることを特徴とする製造方法。

(23) : 前記多形結晶 (A) は、更に、波数 1 7 1 2. 2 ± 1. 0 cm<sup>-1</sup>に吸収を有する多形結晶であることを特徴とする (21) 又は (22) 記載の製造方法。  
5

(24) : 良溶媒である有機溶媒が、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン又はこれらの少なくとも 2 種の混液であることを特徴とする (11) ~ (23) のいずれかに記載の製造方法。

(25) : 貧溶媒が、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの少なくとも 2 種の混液であることを特徴とする (11) ~ (23) のいずれかに記載の製造方法。  
10

(26) : 塩基が、カリウム t-ブトキシド、炭酸セシウム又は炭酸カリウムである (13)、(14)、(17) 又は (18) 記載の製造方法。  
15

【0007】 本発明は、更に、

(27) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤。

(28) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする血管新生阻害剤。  
20

(29) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする抗腫瘍剤。

(30) : 腫瘍が膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌又は卵巣癌である (29) 記載の抗腫瘍剤。

(31) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする血管腫治療剤。  
25

(32) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする癌転移抑制剤。

(33) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする網膜血管新生症治療剤。

5 (34) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする糖尿病性網膜症治療剤

(35) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

10 (36) : 炎症性疾患が変形性関節炎、リューマチ性関節炎、乾癬又は遅延性過敏反応である (35) 記載の炎症性疾患治療剤。

(37) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とするアテローム性動脈硬化治療剤。

(38) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶の薬理学的有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

15 (39) : 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶の使用。

を提供するものである。

【0008】 本発明は、更に、

20 (40) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする c-K i t キナーゼ阻害剤。

(41) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする、c-K i t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K i t キナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤。

25 (42) : c-K i t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K i t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、G I S T、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である (41) 記

載の抗癌剤。

(43) : c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、小細胞肺癌またはGISTである (41) 記載の抗癌剤。

5 (44) : 患者から取り出した癌細胞が c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現することを確認した後に投与することを特徴とする、(41) 記載の抗癌剤。

(45) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶を有効成分とする、肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤。

10 (46) : (1) ~ (10) のいずれかに記載の多形結晶の薬理学上有効量を、c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌を患った患者に投与する、癌の治療方法。

15 (47) : c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である (46) 記載の方法。

(48) : c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、小細胞肺癌またはGISTである (46) 記載の方法。

20 (49) : 癌の治療方法であって、癌を患った患者から癌細胞を取り出す工程と、当該癌細胞が c-Ki t キナーゼを過剰発現している、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現していることを確認する工程と、(40) 記載の c-Ki t キナーゼ阻害剤の薬理学的有効量を当該患者に投与する工程と、を含む癌の治療方法。

25 (50) : 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療方法であって、(40) 記載の c-Ki t キナーゼ阻害剤の薬理学上有効量を、前記疾患を患った患者に投与する、治療方法。

(51) : (40) 記載の c-K<sub>i</sub>t キナーゼ阻害剤の薬理学上有効量を、c-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現しているまたは変異型 c-K<sub>i</sub>t キナーゼを発現している細胞に適用する、c-K<sub>i</sub>t キナーゼ活性を阻害する方法。

5 (52) : c-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K<sub>i</sub>t キナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤の製造のための、(40)記載の c-K<sub>i</sub>t キナーゼ阻害剤の使用。

10 (53) : c-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K<sub>i</sub>t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である (52) 記載の使用。

(54) : c-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K<sub>i</sub>t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、小細胞肺癌またはGISTである (52) 記載の使用。

15 (55) : 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤の製造のための、(40) 記載の c-K<sub>i</sub>t キナーゼ阻害剤の使用。

を提供するものである。

【0009】 本発明の多形結晶 (A) は、晶析後のろ過操作が容易であるという利点がある。

20 【0010】 また、本発明の多形結晶 (B) を使用すれば、高純度の 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを製造できるという利点がある。

【0011】 また、多形結晶 (A) は溶媒中での懸濁により多形結晶 (B) に結晶転移するという特性を有しており、多形結晶 (B) は製造工程において安定的に取得可能であるという利点もある。

25 図面の簡単な説明

【0012】

図1は、実施例1 aで得られた結晶の粉末X線回折パターンを表わす図である。

。

図2は、実施例1 bで得られた結晶の粉末X線回折パターンを表わす図である。

。

5 図3は、実施例1 cで得られた結晶の粉末X線回折パターンを表わす図である。

。

図4は、実施例2 aで得られた結晶の粉末X線回折パターンを表わす図である。

。

図5は、実施例2 bで得られた結晶の粉末X線回折パターンを表わす図である。

10

図6は、実施例2 cで得られた結晶の粉末X線回折パターンを表わす図である。

。

図7は、実施例1 aで得られた結晶の赤外吸収スペクトルを表わす図である。

図8は、実施例1 bで得られた結晶の赤外吸収スペクトルを表わす図である。

15

図9は、実施例1 cで得られた結晶の赤外吸収スペクトルを表わす図である。

図10は、実施例2 aで得られた結晶の赤外吸収スペクトルを表わす図である。

。

図11は、実施例2 bで得られた結晶の赤外吸収スペクトルを表わす図である。

。

20

図12は、実施例2 cで得られた結晶の赤外吸収スペクトルを表わす図である。

。

図13は、実施例1 dで得られた結晶のマイクロバランス法による吸湿性の測定結果を示す図である。

25

図14は、実施例2 dで得られた結晶のマイクロバランス法による吸湿性の測定結果を示す図である。

図15は、SCF 刺激によるリン酸化 c-Kit キナーゼのイムノプロットの結果を

示した図である。

図16は、H562をヌードマウスに移植した場合の、移植後の日数と腫瘍体積の関係を示したグラフである。

図17は、H562をヌードマウスに移植した場合の、リン酸化c-Kitキナーゼ、c-Kitキナーゼおよびβ-アクチンのイムノプロットの結果を示した図である。  
5 発明を実施するための最良の形態

【0013】本発明の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(A)は、例えば、以下のような方法で製造することが可能である。

【0014】4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを適当な可溶性有機溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジン、1-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン等)に溶解し、不溶性溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの混液等)を急激に混和(例えば10分以内)すれば多形結晶(A)を製造することができる。不溶性溶媒を急激に混和すると結晶が析出するが、攪拌を停止すると析出した結晶は溶媒中に沈殿した状態になる。

【0015】また、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアと7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミドを塩基(例えば、カリウムt-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム等)の存在下、有機溶媒中(例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルイミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、スルホラン等)で反応させた後、不溶性溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メ

タノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの混液等) を急激に混和(例えば10分以内)しても多形結晶(A)を得ることができる。

【0016】 より詳細には、例えば、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア、7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)及びカリウムt-ブトキシド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)の混合物に1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して5~10倍容量のDMSOを室温にて加えた後、55~75°Cで加熱攪拌下、20時間以上反応させる。この反応液に60~65°Cで加熱攪拌下、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して15倍容量の不溶性溶媒(20~50%アセトン水又は20%~50%2-プロパノール水)を8分以内で投入することにより、結晶を析出させることができる。なお、不溶性溶媒を投入して結晶を析出させる際には、好ましくは種結晶を加える。結晶が析出した反応液を、室温~40°C加熱下にて3時間以上攪拌し、結晶をろ取り、多形結晶(A)を得ることができる。

【0017】 本発明の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(B)は、例えば、以下のような方法で製造することが可能である。

【0018】 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを適当な可溶性有機溶媒(例えば、DMSO、ジメチルイミダゾリジン、1-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン等)に溶解し、不溶性溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノ

ール、イソプロパノール又はこれらの混液等) をゆっくりと混和(例えば1時間以上)すれば多形結晶(B)を製造することができる。不溶性溶媒をゆっくりと混和すると結晶が析出するが、攪拌を停止すると析出した結晶は溶媒中全体に拡散した状態になる。

【0019】より詳細には、例えば、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに可溶性溶媒(DMSO又は1-メチル-2-ピロリジノン)を4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して4~5倍容量を加えた後、80°C以上で加熱攪拌下、溶解させる。この溶液に65~85°Cにて加熱攪拌下、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して10~20倍容量の不溶性溶媒(酢酸イソプロピル、酢酸エチル、メタノール又はイソプロパノール)を30分以上かけて投入することにより、結晶を析出させることができる。なお、不溶性溶媒を投入して結晶を析出させる際には、好ましくは種結晶を加える。結晶が析出した反応液を、70°C以上にて加熱下30分以上攪拌し、さらに室温にて攪拌した後、結晶をろ取り、多形結晶(B)を得ることができる。

【0020】また、可溶性溶媒と不溶性溶媒の混液に4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(A)を加熱懸濁しても多形結晶(B)を製造することができる。

【0021】さらに、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアと7-メトキシ-4-クロロ-6-カルボキサミドを塩基(例えば、カリウムタープトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム等)の存在下、有機溶媒中(例えば、DMSO、ジメチルイミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルア

セトアミド、スルホラン等)で反応させた後、不溶性溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール又はこれらの混液等)をゆっくりと混和(例えば30分以上)しても多形結晶(B)を得ることができる。

【0022】より詳細には、例えば、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア、7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)及びカリウムt-ブトキシド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)の混合物に1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して5~10倍容量のDMSOを室温にて加えた後、55~75°Cで加熱攪拌下、20時間以上反応させる。この反応液に60~65°Cで加熱攪拌下、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して15倍容量の不溶性溶媒(33%アセトン水)を2時間以上かけて投入することにより、結晶を析出させることができる。結晶が析出した反応液を、40°C加熱下にて3時間以上攪拌し、結晶をろ取し、多形結晶(B)を得ることができる。

【0023】本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類などにより異なるが、通常成人1日当たり100μg~10gであり、1~数回に分けて投与される。

【0024】本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

【0025】これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤など、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

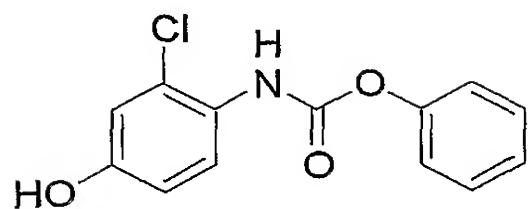
【0026】これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固体パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

#### 20 [実施例]

【0027】以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

【0028】（製造例1） 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアの製造

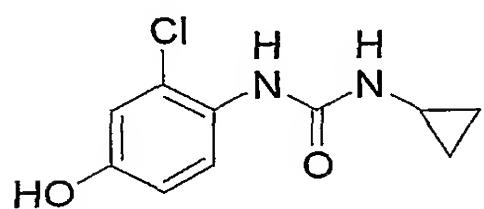
25 【0029】 a) フェニル N-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) カーバメート



【0030】 4-アミノ-3-クロロフェノール(23.7 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に懸濁し、氷冷下ピリジン(23.4 mL)を加えた後、20°C以下でクロロ炭酸フェニル(23.2 mL)を滴下した。室温にて30分間攪拌の後、水(400 mL)、酢酸エチル(300 mL)、6N-HCl(48 mL)を加え攪拌の後、有機層を分離した。有機層を10%食塩水(200 mL)で2回洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより標記化合物46 gを固体として得た。

【0031】  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 5.12 (1H, br s), 6.75 (1H, dd,  $J=9.2, 2.8 \text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2.8 \text{ Hz}$ ), 7.18-7.28 (4H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.94 (1H, br s).

【0032】 b) 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア



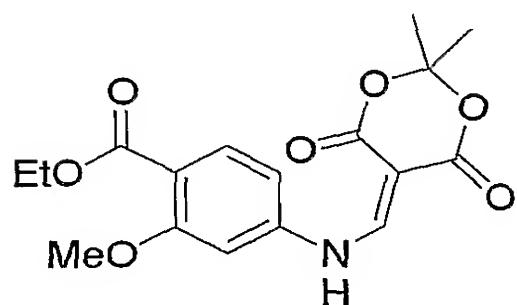
【0033】 フェニルN-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)カーバメートを、N, N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶解し、氷冷下シクロプロピルアミン(22.7 mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。水(400 mL)、酢酸エチル(300 mL)、6N-HCl(55 mL)を加えて攪拌の後、有機層を分離した。有機層を10%食塩水(200 mL)で2回洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られるプリズム晶をヘプタンで洗浄濾過し、標記化合物22.8 gを得た(4-アミノ-3-クロロフェノールからの収率77%)。

【0034】  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.72-0.77 (2H, m), 0.87-0.95 (2H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 4.89 (1H, br s), 5.60 (1H, br s), 6.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8 \text{ Hz}$ ), 6.88

(1H, d, J=2.8 Hz), 7.24–7.30 (1H, br s), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz).

**【0035】 (製造例2) 7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミドの製造**

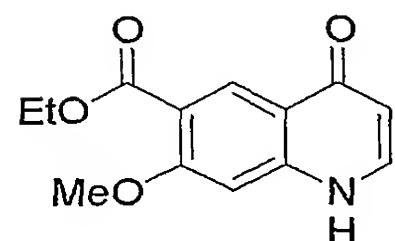
**【0036】 a) 4-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシベンゾイックアシッド エチルエステル**



**【0037】 4-アミノ-2-メトキシベンゾイックアシッド エチルエステル (CAS No. 14814-06-3) (3.00 g) を2-プロパノール (15mL) に懸濁し、メルドラム酸(2.44g: 1.1等量)及びオルトギ酸エチル (7.5mL)を加え85°Cにて1時間加熱した。析出した沈殿を濾取し、MTBE(methyl-tert-butylether)にて洗浄し、標記化合物 4.92 gを得た (収率 81%)。**

**【0038】 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.60 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.15 (1H, br d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.63 (1H, s).**

**【0039】 b) 7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル**

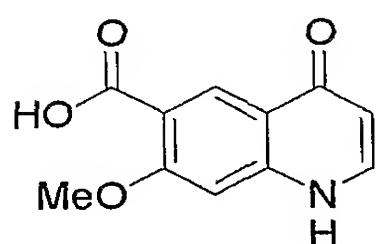


**【0040】 4-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシベンゾイックアシッド エチルエステル (3.55 g) をダウサーモ(Dawtherm) (10.7 mL) に懸濁し 200°Cのオイ**

ルバスにて 50 分間加熱した。室温に放置後、MTBE (10 mL) を加え沈殿を濾取し、減圧乾燥の後標記化合物 1.59 g を得た (收率 63%)。

【0041】  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.29 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.25 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.79 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.38 (1H, s), 11.77 (1H, br s).

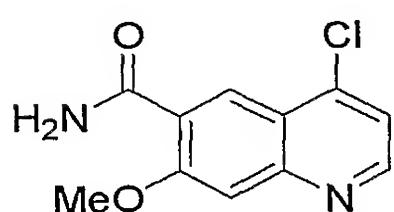
【0042】 c) 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド



【0043】 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル (120mg) をエタノール (1 mL) に溶解し、25% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加え、65°C にて 1 時間攪拌した。6N HCl (0.5 mL) を加え、生成した沈殿を濾取し、水洗し減圧乾燥することで、標記化合物 100 mg 得た (收率 94%)。

【0044】  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 4.87 (3H, s), 6.14 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.04 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.40 (1H, s).

【0045】 d) 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド

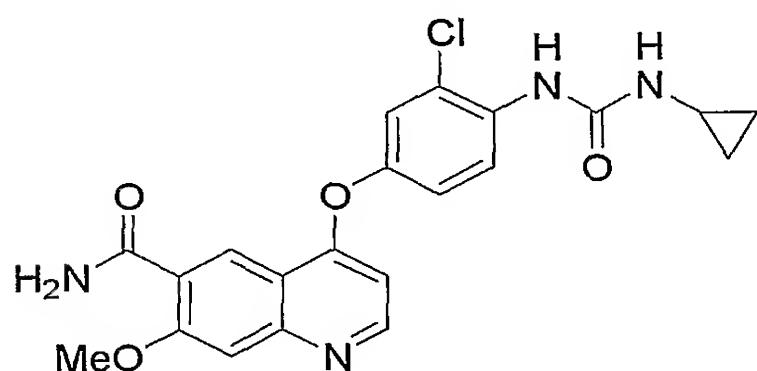


【0046】 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド (2.0 g) に塩化チオニル (10 mL) と少量の *N*, *N*-ジメチルホルムアミドを加えて、2 時間加熱還流した。減圧濃縮後にトルエンで 2 回共沸して、7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボニルクロリド (2.7 g) を得た。

【0047】 次いで、得られた7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニルクロリド(2.7g)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解し、0°Cに冷却した。ここに30%アンモニア水(5mL)を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し、標記化合物(1.35g)を得た。

【0048】  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 4.03 (3H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 8.46-8.49 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m).

【0049】 (製造例3) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造



【0050】  $\text{DMSO}$  (20mL)に、7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド(0.983g)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア(1.13g)および炭酸セシウム(2.71g)を加え、70°Cにて23時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水(50mL)を加え、生じた固体を濾取することで標記化合物1.56gを得た(収率88%)。

【0051】  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6-\text{DMSO}$ ) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

【0052】 (実施例1a) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミ

ド多形結晶 (A) の製造

【0053】 まず、製造例1記載の方法と同様の方法により1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアを得、製造例2に記載の方法と同様の方法により7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミドを得た。

5

【0054】 次に、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア(114.9g)、7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド(80.0g)及びカリウムt-ブトキシド(56.9g)の混合物にDMSO(800mL)を室温にて加えた後、55°Cにて20時間、さらに60°Cにて4時間加熱攪拌した。この反応液に60°Cで攪拌下、33%(v/v)アセトン水(165mL)を1分で投入した。さらに33%(v/v)アセトン水(1035mL)を7分かけて滴下し、結晶を析出させた後、40°Cにて19時間攪拌し、結晶をろ取した。得られた結晶を33%(v/v)アセトン水及びアセトンで洗浄、乾燥後、黄褐色粒状結晶(多形結晶(A))131.9gを得た。

10

15

【0055】 (実施例1b、1c及び1d)

実施例1aと同様の方法により4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド多形結晶(A)を得た。

20

【0056】 (実施例2a) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド多形結晶(B)の製造

25

【0057】 まず、製造例1記載の方法と同様の方法により1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアを得、製造例2に記載の方法と同様の方法により7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミドを得た。

【0058】 次に、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア(11.49g)、7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(8.00g)とカリウムt-ブトキシド(5.69g)の混合物にDMSO(80mL)を室温にて加えた後、60°Cにて25時間加熱攪拌し、この反応液を4等分した。このうちの一つを60°Cで攪拌下、33%(v/v)アセトン水(10mL)を3時間かけて滴下し、結晶を析出させた。さらに33%(v/v)アセトン水(20mL)を1時間かけて滴下した後、40°Cにて5時間攪拌し、結晶をろ取した。得られた結晶を33%(v/v)アセトン水及びアセトンで洗浄、乾燥後、白色纖維状結晶(多形結晶(B))3.22gを得た。

【0059】 (実施例2b、2c及び2d)

実施例2aと同様の方法により4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド多形結晶(B)を得た。

【0060】 (実施例3) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド多形結晶(B)の製造

【0061】 まず、上記製造例3と同様の方法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを得た。

【0062】 次に、得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(42.7g)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(425mL)に加え、84°Cにて溶解した後、酢酸イソプロピル(1000mL)を20分かけて加えた。80°Cにて30分攪拌し、さらに室温にて6時間攪拌後、結晶をろ過し、多形結晶(B)41.1gを得た。

**【0063】 (実施例4) 多形結晶(A)から多形結晶(B)への結晶転移**

【0064】 DMSO (1.7mL) と 33%(v/v)アセトン水 (0.17, 0.34, 0.51 又は 0.85mL) の混合溶媒に 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド多形結晶 (A) 300mg を加え、60°Cにて 3 時間加熱攪拌した。このとき 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは溶解せず、懸濁状のままであった。

【0065】 この懸濁液をろ過し、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド 184~266mg を回収した。その結晶形を評価したところ、いずれの場合も多形結晶 (B) へ転移が認められた。

【0066】 なお、多形結晶 (A) 300mg をDMSO (1.7mL) に溶解し、33%アセトン水を加えずに 60°Cにて 3 時間加熱攪拌した場合には、多形結晶 (A) はほぼ溶解した。

**【0067】 (比較例1) 多形結晶(B)から多形結晶(A)への結晶転移**

【0068】 DMSO (1.7mL) と 33%(v/v)アセトン水 (0.17, 0.34, 0.51 又は 0.85mL) の混合溶媒に 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド多形結晶 (B) 300mg を加え、60°Cにて 3 時間加熱攪拌した。このとき 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは溶解せず、懸濁状のままであった。

【0069】 この懸濁液をろ過し、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド 141~256mg を回収した。その結晶形を評価したところ、全て多形結晶 (B) のままであり、この条件では多形結晶 (B) から多形結晶 (A) へは転移しないことが明らかとなった。

【0070】 なお、多形結晶（B）300mgをDMSO（1.7mL）に溶解し、33%アセトン水を加えずに60°Cにて3時間加熱攪拌した場合には、多形結晶（B）はほぼ溶解した。

【0071】 （粉末X線回折測定）

各実施例で得られた結晶の粉末X線回折測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法に従い、試料約100mgを用いて、以下の測定条件で行った。

使用装置：理学電機株式会社製ガイガーフレックスRAD-3C

使用X線：CuK $\alpha$ 線

カウンター：シンチレーションカウンター

フィルター：モノクロ

ゴニオメーター：水平ゴニオメーター

加電圧：40kV

加電流：20mA

スキャンスピード：3°／分

走査軸：2θ

走査範囲：2θ=5～30°

発散スリット：1°

散乱スリット：1°

受光スリット：0.15mm

【0072】 実施例1a～1c及び2a～2cで得られた結晶の粉末X線回折パターンを図1～6に示し、回折角（2θ）のピーク及び強度を表1～6に示した。また、各実施例の回折角（2θ）のピークの一覧及び各ピークの平均値を表7にまとめた。

【0073】

（表1）

サンプル名	実施例1a					
ピーグ番号	2θ	半価幅	d値	強度	相対強度	
1	8.280	＊＊＊＊＊	10.6696	290	5	
2	9.900	＊＊＊＊＊	9.8734	386	6	
3	11.000	＊＊＊＊＊	9.0367	445	7	
4	13.760	＊＊＊＊＊	6.3302	582	10	
5	15.700	＊＊＊＊＊	5.6398	372	14	
6	18.600	＊＊＊＊＊	4.7665	1860	31	
7	19.260	＊＊＊＊＊	4.6046	3182	53	
8	19.960	＊＊＊＊＊	4.4447	678	11	
9	20.380	＊＊＊＊＊	4.3640	1642	27	
10	21.020	＊＊＊＊＊	4.2229	652	9	
11	22.060	＊＊＊＊＊	4.0261	398	7	
12	22.420	＊＊＊＊＊	3.9622	800	13	
13	23.480	＊＊＊＊＊	3.7857	6032	100	
14	24.160	＊＊＊＊＊	3.6807	1432	24	
15	24.580	＊＊＊＊＊	3.6187	1170	19	
16	25.000	＊＊＊＊＊	3.5589	738	12	
17	26.300	＊＊＊＊＊	3.3858	1528	25	
18	26.940	＊＊＊＊＊	3.3068	705	12	
19	28.600	＊＊＊＊＊	3.1186	772	13	
20	28.900	＊＊＊＊＊	3.0869	628	10	

【0074】

(表2)

サンプル名	実施例1b					
ピーカ番号	2θ	半価幅	d値	強度	相対強度	
1	8.320	＊＊＊＊＊	10.6184	322	6	
2	10.000	＊＊＊＊＊	8.3380	413	3	
3	11.000	＊＊＊＊＊	8.0367	458	8	
4	13.800	＊＊＊＊＊	6.4117	792	14	
5	15.780	＊＊＊＊＊	5.6114	1095	20	
6	18.660	＊＊＊＊＊	4.7513	1822	33	
7	19.360	＊＊＊＊＊	4.5810	2932	53	
8	20.000	＊＊＊＊＊	4.4359	808	15	
9	20.420	＊＊＊＊＊	4.3456	1932	35	
10	21.040	＊＊＊＊＊	4.2189	558	10	
11	22.100	＊＊＊＊＊	4.0189	480	9	
12	22.480	＊＊＊＊＊	3.9518	820	15	
13	23.540	＊＊＊＊＊	3.7762	5522	100	
14	24.220	＊＊＊＊＊	3.6717	1185	21	
15	24.640	＊＊＊＊＊	3.6100	1062	19	
16	25.060	＊＊＊＊＊	3.5505	745	13	
17	26.340	＊＊＊＊＊	3.3808	1502	27	
18	26.980	＊＊＊＊＊	3.3020	780	14	
19	28.640	＊＊＊＊＊	3.1143	810	15	
20	28.980	＊＊＊＊＊	3.0785	525	10	

【0075】

(表3)

サンプル名 ピーカ番号	実施例1c 2θ	半価幅	d値	強度	相対強度
1	8.360	＊＊＊＊＊	10.5677	425	14
2	9.980	＊＊＊＊＊	8.8556	292	10
3	11.040	＊＊＊＊＊	8.0076	650	21
4	13.820	＊＊＊＊＊	6.4025	1318	43
5	15.780	＊＊＊＊＊	5.6114	995	32
6	18.700	＊＊＊＊＊	4.7412	1150	37
7	19.380	＊＊＊＊＊	4.5764	3075	100
8	20.020	＊＊＊＊＊	4.4315	738	24
9	20.480	＊＊＊＊＊	4.3330	2658	86
10	21.120	＊＊＊＊＊	4.2031	782	25
11	22.120	＊＊＊＊＊	4.0153	528	17
12	22.520	＊＊＊＊＊	3.9449	1048	34
13	23.580	＊＊＊＊＊	3.7699	2492	81
14	24.280	＊＊＊＊＊	3.6628	718	23
15	24.700	＊＊＊＊＊	3.6014	595	19
16	25.140	＊＊＊＊＊	3.5394	940	31
17	26.420	＊＊＊＊＊	3.3707	1215	40
18	27.040	＊＊＊＊＊	3.2948	682	19
19	28.680	＊＊＊＊＊	3.1100	710	23
20	29.020	＊＊＊＊＊	3.0744	740	24

【0076】

(表4)

サンプル名 実施例2a		2.θ	半価幅	d値	強度	相対強度
ピーク番号						
1		8.400	＊＊＊＊＊	10.5175	142	5
2		10.520	＊＊＊＊＊	8.4023	362	14
3		12.480	＊＊＊＊＊	7.0867	2390	92
4		14.120	＊＊＊＊＊	6.2671	282	11
5		16.620	＊＊＊＊＊	5.3296	2600	100
6		17.340	＊＊＊＊＊	5.1099	262	10
7		19.160	＊＊＊＊＊	4.6284	572	22
8		21.000	＊＊＊＊＊	4.2268	295	11
9		21.840	＊＊＊＊＊	4.0661	612	24
10		23.640	＊＊＊＊＊	3.7604	440	17
11		26.760	＊＊＊＊＊	3.3287	1112	43
12		29.180	＊＊＊＊＊	3.0679	1340	52

【0077】

(表5)

サンプル名 ピーカ番号	実施例2b 2θ	半価幅	d値	強度	相対強度
1	8.300	*** ***	10.6440	228	5
2	10.320	*** ***	8.5646	510	11
3	12.400	*** ***	7.1323	4600	100
4	13.980	*** ***	6.3295	388	8
5	16.520	*** ***	5.3616	4555	99
6	17.280	*** ***	5.1275	410	9
7	19.040	*** ***	4.6573	852	19
8	20.940	*** ***	4.2388	432	9
9	21.700	*** ***	4.0920	1050	23
10	23.540	*** ***	3.7762	686	13
11	26.640	*** ***	3.3434	1592	35
12	29.140	*** ***	3.0620	1786	39

【0078】

(表6)

サンプル名 ビーカー番号	2θ	半価幅	d値	強度	相対強度
1	8.320	*** ***	10.6184	240	6
2	10.400	*****	8.4989	722	19
3	12.420	*****	7.1208	3788	100
4	14.000	*****	6.3205	492	13
5	16.540	*****	5.3552	3642	96
6	17.300	*****	5.1216	465	12
7	19.100	*****	4.6428	1052	28
8	20.900	*****	4.2468	318	8
9	21.720	*****	4.0883	1078	28
10	23.520	*****	3.7794	405	11
11	26.700	*****	3.3360	1628	43
12	29.100	*****	3.0661	1608	42

## 【0079】

(表7)

多形結晶(A)、回折角(2θ)				多形結晶(B)、回折角(2θ)			
実施例1a	実施例1b	実施例1c	平均値	実施例2a	実施例2b	実施例2c	平均値
8.28	8.32	8.36	8.32	8.40	8.30	8.32	8.34
9.96	10.00	9.98	9.98	10.52	10.32	10.40	10.41
11.00	11.00	11.04	11.01	12.48	12.40	12.42	12.43
13.76	13.80	13.82	13.79	14.12	13.98	14.00	14.03
15.70	15.78	15.78	15.75	16.62	16.52	16.54	16.56
18.60	18.66	18.70	18.65	17.34	17.28	17.30	17.31
19.26	19.36	19.38	19.33	19.16	19.04	19.10	19.10
19.96	20.00	20.02	19.99	21.00	20.94	20.90	20.95
20.38	20.42	20.48	20.43	21.84	21.70	21.72	21.75
21.02	21.04	21.12	21.06	23.64	23.54	23.52	23.57
22.06	22.10	22.12	22.09	26.76	26.64	26.70	26.70
22.42	22.48	22.52	22.47	29.18	29.14	29.10	29.14
23.48	23.54	23.58	23.53				
24.16	24.22	24.28	24.22				
24.58	24.64	24.70	24.64				
25.00	25.06	25.14	25.07				
26.30	26.34	26.42	26.35				
26.94	26.98	27.04	27.99				
28.60	28.64	28.68	28.64				
28.90	28.98	29.02	28.97				

## 【0080】 (赤外吸収スペクトル測定)

各実施例で得られた結晶の赤外吸収スペクトル測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法に従い、日本分光株式会社製FT/IR-620を用いて、測定範囲4000～400cm<sup>-1</sup>、分解能4cm<sup>-1</sup>で行った。

【0081】 実施例1a～1c及び2a～2cで得られた結晶の赤外吸収スペクトルを図7～12に示し、吸収ピークの波数及び透過率%Tを表8～13に示した。また、各実施例の特徴的な吸収のピークの一覧及び各ピークの平均値を表14にまとめた。

【0082】

(表8)

サンプル名：実施例1a		ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T	
1	3931.	18	45. 9000	2	3902. 25	44. 2482	3	3882. 97	45. 5739	4	3870. 43
5	3853.	08	43. 8748	6	3839. 58	44. 4297	7	3820. 29	45. 3034	8	3801. 01
9	3749.	90	44. 2226	10	3735. 44	43. 9472	11	3723. 87	46. 3443	12	3711. 33
13	3690.	12	46. 1108	14	3674. 69	44. 0923	15	3648. 68	43. 7544	16	3629. 37
17	3617.	80	44. 4673	18	3586. 95	43. 2537	19	3586. 70	41. 4440	20	3451. 96
21	3352.	64	18. 1744	22	3195. 47	31. 8660	23	3003. 59	40. 9804	24	2941. 89
25	2361.	41	48. 8472	26	1908. 22	58. 1594	27	1868. 68	59. 3052	28	1844. 58
29	1792.	51	58. 7186	30	1771. 30	57. 8139	31	1712. 48	25. 6521	32	1698. 02
33	1664.	27	8. 0307	34	1624. 73	26. 2601	35	1583. 27	18. 5974	36	1523. 49
37	1488.	78	27. 5722	38	1474. 31	23. 5677	39	1447. 91	18. 5404	40	1422. 24
41	1398.	21	20. 3006	42	1373. 07	19. 2443	43	1343. 18	22. 5631	44	1292. 07
45	1251.	58	23. 4114	46	1232. 29	17. 1507	47	1186. 97	14. 2968	48	1164. 79
49	1140.	69	33. 1056	50	1127. 19	31. 5090	51	1063. 55	32. 8054	52	1015. 34
53	992.	20	31. 8739	54	909. 27	27. 5640	55	872. 63	33. 5440	56	857. 20
57	831.	17	40. 4874	58	790. 67	44. 8201	59	760. 78	47. 4970	60	737. 84
61	682.	68	38. 0041	62	645. 07	36. 1694	63	611. 32	39. 9503	64	592. 04
65	544.	79	33. 3718	66	471. 51	39. 3295	67	443. 55	40. 0536		37. 6119

【0083】

(表9)

サンプル名：実施例1b		ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T
1	3903, 22	62, 7887	2	3854, 04	62, 6193	3	3839, 58	63, 0859	4	3749, 90
5	3735, 44	63, 3653	6	3711, 33	64, 2147	7	3674, 69	60, 8349	8	3648, 66
9	3452, 92	23, 9773	10	3352, 64	17, 4978	11	3198, 43	38, 8064	12	3004, 55
13	2941, 88	57, 8045	14	1908, 22	70, 2357	15	1711, 51	29, 3651	16	1664, 27
17	1624, 73	29, 4227	18	1584, 24	15, 5256	19	1524, 45	8, 6503	20	1475, 28
21	1447, 31	19, 1425	22	1422, 24	30, 1585	23	1398, 21	22, 5288	24	1374, 03
25	1344, 14	25, 0454	26	1292, 07	21, 9457	27	1251, 58	25, 5724	28	1232, 29
29	1186, 97	14, 1035	30	1165, 76	32, 8258	31	1140, 69	43, 4429	32	1128, 15
33	1084, 51	41, 2862	34	1015, 34	58, 2909	35	992, 20	38, 1965	36	910, 24
37	872, 63	43, 5868	38	858, 17	43, 7942	39	832, 13	53, 1289	40	812, 85
41	791, 64	58, 2784	42	761, 74	61, 1435	43	737, 84	61, 4684	44	683, 64
45	646, 04	47, 2793	46	611, 32	52, 9664	47	592, 04	50, 1626	48	545, 76
49	472, 47	55, 7279	50	443, 55	58, 3037					

【0084】

(表10)

サンプル名：実施例1c		ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )	%T
ピーク番号	波数(cm <sup>-1</sup> )									
1	3902, 25	50, 3617	2	3854, 04	50, 1553	3	3839, 58	50, 6571	4	3801, 97
5	3749, 90	50, 9984	6	3735, 44	50, 8468	7	3711, 33	52, 1525	8	3689, 16
9	3673, 73	49, 5143	10	3648, 66	49, 7618	11	3629, 37	50, 0407	12	3451, 98
13	3350, 71	18, 5556	14	3190, 65	32, 4428	15	2983, 34	42, 7174	16	1944, 58
17	1772, 26	69, 6456	18	1712, 48	31, 6257	19	1664, 27	7, 4802	20	1625, 70
21	1585, 20	18, 8340	22	1580, 13	25, 9825	23	1523, 49	10, 4464	24	1474, 31
25	1447, 31	21, 5116	26	1422, 24	30, 2226	27	1396, 21	22, 3728	28	1373, 07
29	1344, 14	25, 2178	30	1292, 07	23, 7257	31	1251, 58	25, 5881	32	1231, 33
33	1186, 97	16, 8881	34	1164, 79	28, 9811	35	1139, 72	35, 6581	36	1127, 19
37	1063, 55	35, 7793	38	1014, 37	49, 3645	39	992, 20	36, 2202	40	909, 27
41	872, 63	38, 5241	42	857, 20	38, 1720	43	831, 17	44, 3965	44	790, 67
45	780, 78	53, 9713	46	737, 64	54, 8796	47	683, 64	43, 5492	48	645, 07
49	610, 36	46, 1061	50	592, 04	44, 2588	51	543, 63	39, 1675	52	471, 51
53	442, 58	51, 2933	54	403, 05	62, 2511					

【0085】

(表11)

サンプル名 ピーク番号	実施例2a										
	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号					
1	3947, 57	64, 6510	2	3931, 18	64, 2985	3	3902, 25	62, 1879	4	3882, 00	63, 6113
5	3870, 43	62, 8534	6	3853, 08	61, 1682	7	3839, 58	61, 9789	8	3820, 29	62, 9568
9	3801, 01	63, 7021	10	3778, 80	65, 4009	11	3749, 90	61, 2031	12	3735, 44	60, 7760
13	3723, 87	63, 7629	14	3711, 33	62, 9798	15	3689, 16	62, 7534	16	3675, 68	61, 5792
17	3648, 66	58, 7798	18	3629, 37	59, 1510	19	3586, 95	55, 1412	20	3565, 74	51, 9080
21	3339, 14	8, 6546	22	3184, 66	24, 4703	23	3099, 05	49, 6037	24	3007, 44	54, 1278
25	2979, 48	47, 6851	26	2839, 67	62, 5062	27	2377, 80	67, 4773	28	2345, 98	60, 3580
29	2311, 27	67, 7863	30	1843, 89	87, 1878	31	1868, 68	67, 0682	32	1844, 58	60, 9751
33	1828, 19	67, 1858	34	1792, 51	65, 1319	35	1771, 30	64, 4117	36	1732, 73	60, 9836
37	1662, 34	0, 9023	38	1634, 38	12, 8838	39	1591, 95	12, 0549	40	1558, 20	7, 5272
41	1524, 45	22, 1174	42	1484, 67	8, 5881	43	1429, 96	32, 0119	44	1388, 50	23, 6552
45	1370, 18	19, 5405	46	1350, 89	13, 8899	47	1296, 89	21, 5407	48	1281, 47	24, 8695
49	1255, 43	18, 0553	50	1228, 43	10, 5935	51	1193, 72	14, 5053	52	1167, 69	43, 1354
53	1127, 19	40, 0860	54	1060, 66	38, 5032	55	1042, 34	46, 3845	56	997, 02	36, 5950
57	916, 02	30, 8092	58	874, 56	55, 0132	59	850, 45	33, 7215	60	819, 60	43, 2138
61	792, 60	52, 1763	62	752, 10	49, 4830	63	728, 00	50, 7867	64	696, 53	36, 6977
65	647, 96	42, 1518	66	626, 75	39, 6482	67	594, 93	45, 6731	68	579, 50	45, 4091
69	565, 04	42, 9857	70	474, 40	51, 0301	71	455, 12	50, 0223	72	417, 51	52, 0934

【0086】

(表12)

サンプル名	実施例26	ビーカ番号	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	ビーカ番号	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	ビーカ番号	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T
1	3947, 57	66, 9343	2	3931, 18	66, 5212	3	3902, 25	63, 8862	4	3882, 00
5	3870, 43	64, 6510	6	3853, 08	62, 8065	7	3838, 61	63, 5944	8	3820, 29
9	3801, 01	65, 3683	10	3780, 76	67, 5582	11	3749, 90	62, 4268	12	3735, 44
13	3723, 87	65, 4550	14	3711, 33	64, 5822	15	3689, 16	64, 4015	16	3674, 69
17	3648, 66	59, 9574	18	3628, 41	60, 6478	19	3610, 09	59, 7570	20	3586, 95
21	3565, 74	54, 0188	22	3339, 14	17, 3207	23	3185, 83	35, 9208	24	3008, 41
25	2979, 48	58, 3115	26	2839, 67	66, 1140	27	2378, 84	68, 7358	28	2345, 98
29	2310, 30	68, 8212	30	1942, 63	68, 4156	31	1920, 75	68, 6540	32	1868, 68
33	1844, 58	67, 4910	34	1828, 19	67, 7038	35	1792, 51	65, 9869	36	1771, 30
37	1748, 16	83, 1139	38	1732, 73	62, 3721	39	1662, 34	3, 5851	40	1635, 34
41	1591, 95	21, 1624	42	1557, 24	15, 0886	43	1524, 45	27, 1589	44	1464, 67
45	1428, 99	40, 2445	46	1395, 25	33, 3128	47	1371, 14	28, 8236	48	1349, 93
49	1285, 93	30, 3197	50	1281, 47	34, 4593	51	1255, 43	27, 4197	52	1229, 40
53	1193, 72	22, 4587	54	1167, 69	49, 9615	55	1127, 19	48, 2969	56	1081, 62
57	1042, 34	53, 3130	58	897, 02	45, 1946	59	918, 02	39, 5083	60	874, 56
61	851, 42	43, 2948	62	819, 60	50, 6997	63	792, 60	56, 7426	64	752, 10
65	686, 53	44, 8873	66	627, 72	46, 8546	67	578, 50	49, 8957	68	565, 04
69	474, 40	53, 2674	70	455, 12	53, 3351	71	418, 48	55, 7359		48, 7841

【0087】

(表13)

サンプル名：実施例2C		ピーク番号	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T	ピーク番号	波数 (cm <sup>-1</sup> )	%T
1	3947.57	56	7484	56	2460	3931.18	56	2460	3902.25	53.0225
5	3870.43	53	9317	6	3853.08	51.7187	7	3838.61	52.6328	4
9	3801.01	54	8032	10	3780.76	57.6837	11	3748.94	51.2303	8
13	3723.97	55	0212	14	3711.33	54.1180	15	3689.16	53.9965	12
17	3648.66	49	5453	18	3628.41	51.0640	19	3616.84	50.4203	16
21	3565.74	45	5294	22	3545.49	45.9023	23	3524.27	44.3791	20
25	3184.86	29	5096	26	3099.05	48.2331	27	3007.44	50.4298	24
29	2839.87	57	4731	30	2376.84	61.3115	31	2345.98	62.1115	28
33	1991.14	62	1221	34	1942.93	61.1286	35	1920.75	61.6056	32
37	1844.58	60	0459	38	1828.19	60.3761	39	1792.51	58.1187	36
41	1748.16	54	6730	42	1732.73	53.9627	43	1662.34	49.0762	30
45	1591.95	12	0388	46	1557.24	6.5300	47	1523.49	20.4790	38
49	1428.98	30	2743	50	1388.50	22.7410	51	1370.18	19.2561	44
53	1296.89	20	8356	54	1281.47	23.4625	55	1255.43	17.1433	48
57	1193.72	13	9089	58	1167.69	39.8446	59	1128.15	37.4359	42
61	1042.34	42	9687	62	997.02	33.7870	63	916.02	26.8189	46
65	850.45	31	1042	66	819.60	39.4582	67	792.60	46.0446	40
69	728.00	44	6814	70	686.53	32.5322	71	648.93	36.0168	44
73	594.93	40	6210	74	579.50	40.0418	75	565.04	38.4537	48
77	474.40	44	1801	78	455.12	43.1762	79	420.41	45.1423	43

## 【0088】

(表14)

多形結晶 (A) 波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )				多形結晶 (B) 波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )			
実施例 1a	実施例 1b	実施例 1c	平均値	実施例 2a	実施例 2b	実施例 2c	平均値
3451.96	3452.92	3451.96	3452.28	1558.20	1557.24	1557.24	1557.56
1712.48	1711.51	1712.48	1712.16	1464.67	1464.67	1463.71	1464.35

## 【0089】 (多形結晶 (A) の純度検定試験)

5 実施例 1aにおいて、結晶化の前後で、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの純度を以下の方法により測定した。

10 【0090】 実施例 1a 中、55°Cにて20時間、さらに60°Cにて4時間加熱攪拌した反応溶液の一部を取り、それを結晶化前のサンプルとしてHPLCに供した。一方、実施例 1a で得られた多形結晶 (A) を結晶化後のサンプルとしてHPLCに供した。

【0091】 HPLCの条件は以下の通りである。

カラム：ODSカラム（関東化学株式会社製 Mighty sil RP-18 GP；内径4.6mm、カラム長150mm、粒子径3μm）

15 カラム温度：40°C（カラムオーブンを使用）

移動相：

A液  $\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{CN} : \text{HClO}_4^* = 990 : 10 : 1$  (v/v/v)

B液  $\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{CN} : \text{HClO}_4^* = 100 : 900 : 1$  (v/v/v)

(\* : 70%水溶液)

20 表15に示すリニアグラジエントにより溶離

(表15)

時間(分)	B濃度(%)
0	5
3	20
15	20
30	100

流速：1.0 mL／分

検出：紫外吸光度計（波長：252 nm）

【0092】 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド及び不純物の多形結晶(A)への結晶化前後のサンプル中の含有量(ピーク面積の割合)を表16に示す。

#### 【0093】

(表16)

物質	P	Q	R
結晶化前	1.26	3.65	92.4
結晶化後	0.49	検出されず	97.6

【0094】 なお、表16及び17中、Pは7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミドを、Qは1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアを、Rは4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを表わす。

【0095】 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、結晶化前の純度は92.4%であったが、多形結晶(A)にした後の純度は97.6%となり、結晶化により純度が高くなった。

**【0096】 (多形結晶 (B) の純度検定試験)**

実施例 2 aにおいて、結晶化の前後で、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの純度を以下の方法により測定した。

5      **【0097】** 実施例 2 a 中、60°Cにて25時間加熱攪拌した反応溶液の一部を取り、それを結晶化前のサンプルとしてHPLCに供した。一方、実施例 2 a で得られた多形結晶 (B) を結晶化後のサンプルとしてHPLCに供した。なお、 HPLCの条件は、上記多形結晶 (A) の純度検定試験と同様である。

10     **【0098】** 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド及び不純物の多形結晶 (B) への結晶化前後のサンプル中の含有量(ピーク面積の割合)を表1 7に示す。

**【0099】**

(表17)

物質	P	Q	R
結晶化前	0.46	3.48	92.2
結晶化後	0.05	検出されず	98.1

15

**【0100】** 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、結晶化前の純度は92.2%であったが、多形結晶 (B) にした後の純度は98.1%となり、結晶化により純度が高くなった。また、この純度は、多形結晶 (A) の純度97.6%と比較しても高く、多形結晶 (B) の晶析操作は多形結晶 (A) の晶析操作よりも不純物の除去効率に優れていることが明らかとなった。

**【0101】 (デシケーター法による吸湿性試験)**

デシケーター法により、実施例 1 d 及び 2 d で得られた結晶の吸湿性を評価した。表18に示した条件で1週間保存し、外観の観察、粉末X線回折の測定及び

水分量の測定を行った。なお、容器は秤量ビン（蓋を開けた状態）を用い、保存装置にはM I R – 5 5 2（三洋）を用いた。

【0102】

(表18)

条件	温度	相対湿度(RH)	デシケーター
A	25°C	75%	NaCl飽和
B	25°C	93%	KNO <sub>3</sub> 飽和

5

【0103】 粉末X線回折測定は、以下の測定条件で行った。

使用装置：理学電機株式会社製RINT2000

サンプルホルダー：ガラスホルダー（直径10mm）

ターゲット：Cu

10 検出器：シンチレーションカウンター

チューブ電圧：40kV

チューブ電流：200mA

スリット：DS 1/2°、RS 0.3mm、SS 1/2°

スキャンスピード：2°/分

15 ステップ/サンプリング：0.02°

スキャンレンジ：5~40°

ゴニオメーター：垂直ゴニオメーター

フィルター：使用せず

20 【0104】 また、水分量の測定（カールフィッシャー法）は、以下の装置及び試薬を用いて行った。

装置：微量水分測定装置CA-06（三菱化学）

試薬：ラクトース一水和物NF（Mallinckrodt）

カールフィッシャー試薬、外部液・アクアミクロンAX（三菱化学）

内部液・アクアミクロンCXU（三菱化学）

【0105】 実施例 1 d 及び 2 d で得られた結晶に対する吸湿性の評価結果をそれぞれ表 19 及び 20 にまとめた。

【0106】

(表 19)

条件	外観	水分量 (重量%)	粉末 X 線回折パターン
保存前	淡褐色の粉末	1.0	A形
A	淡褐色の粉末	1.0	A形
B	淡褐色の粉末	1.2	A形

5

【0107】

(表 20)

条件	外観	水分量 (重量%)	粉末 X 線回折パターン
保存前	微褐白色の粉末	0.5	B形
A	微褐白色の粉末	0.5	B形
B	微褐白色の粉末	0.5	B形

【0108】 表 19 及び 20 に示した結果から明らかなように、実施例 1 d 及  
10 び 2 d で得られた結晶のいずれにも吸湿性は認められず、また、結晶の転移も認  
められなかった。

【0109】 (マイクロバランス法による吸湿性試験)

実施例 1 d 及び 2 d で得られた結晶の吸湿性をマイクロバランス法により評価  
した。用いた装置及び条件は以下の通りである。

15 装置 : Integrated microbalance system MB 300W (VTI 社)

温度 : 25 °C

相対湿度ステップ : 5 から 95 まで 5 刻み

平衡基準 : 0.0050 重量% (5 分)

最大平衡時間 : 120 分

20 初期乾燥 : オン

【0110】 実施例 1 d 及び 2 d で得られた結晶のマイクロバランス法による

吸湿性の測定結果を、それぞれ図13及び14に示す。これらの図に示した結果から分かるように、相対湿度5～95%の範囲で、多形結晶(A)は1%の重量変化を示し、多形結晶(B)は1.5%の重量変化を示しており、いずれの多形結晶にも吸湿性は認められなかった。

### 5 【0111】 (固体安定性試験)

実施例1d及び2dで得られた結晶の固体安定性を評価した。表21に示した条件で1ヶ月間保存した後、外観の観察、水分量の測定(カールフィッシュ法)HPLCによる純度検定及び残存率測定及び粉末X線回折の測定を行った。水分量の測定及び粉末X線回折の測定は、デシケーター法による吸湿性試験における測定方法と同様の方法により行った。また、HPLCによる純度検定及び残存率の測定は、カラム温度が35°Cという条件以外は前述の方法と同様の方法により行った。ただし、残存率(HPLCによる測定)は、条件Cで保存した結晶を標準品とし、その溶液を標準溶液として以下のように定義した。

10 残存率(%) = { (試料溶液のピーク面積) × (標準品の秤取量 : 脱水物換算(mg)) } × 100 / { (標準溶液のピーク面積) × (試料の秤取量 : 脱水物換算(mg)) }

### 【0112】

(表21)

条件	温度等	容器	容器蓋	保存装置
C	-20°C	褐色スクリュービン	閉	PU-1F <sup>*1</sup>
D	25°C, 1000lx	アルミ箔遮光、石英管	閉	LT-120 <sup>*2</sup>
E	25°C, 1000lx	石英管	閉	LT-120 <sup>*2</sup>
F	40°C, 75%RH	褐色スクリュービン	開	LH21-13M <sup>*2</sup>
G	60°C	褐色スクリュービン	閉	DN-61 <sup>*3</sup>

\*1: タバイエスペック(株)

20 \*2: ナガノサイエンス(株)

\*3: ヤマト科学(株)

【0113】 実施例 1 d 及び 2 d で得られた結晶に対する固体安定性の評価結果をそれぞれ表 2 2 及び表 2 3 にまとめた。

【0114】

(表 2 2)

条件	外観	水分量 (重量%)	不純物 (%)	残存率 (%)	粉末X線回折 パターン
保存前	淡褐色の粉末	1.0	2.71	-	A形
C	淡褐色の粉末	1.0	2.66	(100)	A形
D	淡褐色の粉末	0.7	2.67	103.3	A形
E	淡褐色の粉末	0.8	2.68	104.3	A形
F	淡褐色の粉末	1.2	2.65	102.3	A形
G	淡褐色の粉末	0.5	2.65	104.4	A形

5

【0115】

(表 2 3)

条件	外観	水分量 (重量%)	不純物 (%)	残存率 (%)	粉末X線回折 パターン
保存前	微褐白色の粉末	0.5	1.53	-	B形
C	微褐白色の粉末	0.4	1.55	(100)	B形
D	微褐白色の粉末	0.3	1.54	101.8	B形
E	微褐白色の粉末	0.3	1.55	100.5	B形
F	微褐白色の粉末	0.4	1.54	100.4	B形
G	微褐白色の粉末	0.5	1.53	101.3	B形

【0116】 表 2 2 ~ 2 3 に示した結果から明らかなように、いずれの保存条件においても、多形結晶 (A) 及び (B) には変化が認められなかった。

【0117】 (溶解性試験)

実施例 1 d 及び 2 d で得られた結晶の溶解性 (pH 3) を以下の方法により評価した。実施例 1 d 及び 2 d で得られた結晶を約 3 mg 秤量し、それぞれ 10 mL の透明のスクリュー栓の試験管に入れた。試験管に緩衝液 (ブリトン・ロビンソン緩衝液、pH 3.091、イオン強度 I = 0.3) を 5 mL 加えて、試料溶液とした。

【0118】 試験管をアルミ箔で包んで遮光し、シェーカー (MS-1、井内

盛栄堂) を用いて以下の条件で振盪した。

温度：25～26°C (実験室の温度)

振盪頻度：150回／分

振盪時間：3時間及び5時間

【O119】 振盪後の各試料溶液をフィルター (0.2 μm、サンプレッップLCR13-LG、ミリポア(株)) でろ過し、初流1mLを廃棄した。各ろ液を1mL正確に量って10mLの試験管に入れ、水・アセトニトリル (1:1(v/v)) の混合液1mLを正確に加え、HPLC分析用の溶液とした。

【O120】 HPLCの条件は以下の通りである。

カラム：ODSカラム (関東化学株式会社製 Mighty sil RP-18 GP; 内径4.6mm、カラム長150mm、粒子径3μm)

カラム温度：35°C

移動相：

A液 H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN : HClO<sub>4</sub>\* = 990 : 10 : 1 (v/v/v)

B液 H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN : HClO<sub>4</sub>\* = 100 : 900 : 1 (v/v/v)  
(\*: 70%水溶液)

B=20%のアイソクラティック溶離

流速：1.0mL/分

検出：紫外吸収光度計 (波長：252nm)

【O121】 HPLC分析用の標準溶液は以下のように作製した。実施例2dで得られた結晶を約10mg精密に量り、水・アセトニトリル・酢酸アンモニウム混合液 (100:100:0.1, v/v/w) を加えて正確に100mLとし、これを標準原液とした。標準原液5mLを正確にとり、水・アセトニトリル・酢酸アンモニウム混合液 (100:100:0.1, v/v/w) を加えて正確に25mLとし、これをHPLC分析用の標準溶液とした。また、ブランク溶液には、水・アセトニトリル・酢酸アンモニウム混合液 (100:100:0.1,

$v/v/w$  を用いた。

**【0122】** 標準溶液及び各液をHPLCにて分析を行い、以下の式により各液中の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの濃度(mg/mL)を測定した。

$$\text{濃度 (mg/mL)} = (\text{標準溶液中の濃度, mg/mL}) \times \{(\text{各液中のピーク面積}) \times 2 / (\text{標準溶液のピーク面積})\}$$

**【0123】** 実施例1d及び2dで得られた結晶の溶解性試験の結果をそれぞれ表24にまとめた。また、各液のpHを表25にまとめた。この結果から明らかに、多形結晶(A)及び(B)では、pH3における溶解度に顕著な差はなかった。

#### 【0124】

(表24)

振盪時間	実施例1d	実施例2d
3時間	$7.7 \times 10^{-2}$	$6.2 \times 10^{-2}$
5時間	$7.1 \times 10^{-2}$	$5.4 \times 10^{-2}$

(mg/mL)

15

#### 【0125】

(表25)

振盪時間	実施例1d	実施例2d
3時間	3.123	3.109
5時間	3.107	3.106

**【0126】** 以下の試験例1~4において、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのc-Ki<sub>t</sub>キナーゼ阻害について調べた。

**【0127】** (試験例1:SCF刺激の細胞増殖に対する影響)

【0128】 c-Kit キナーゼを発現している小細胞肺癌細胞株 H526 (ATCC より購入、CRL-5811) の増殖に対する 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの影響を調べた。

5 【0129】 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは製造例1～3に記載の方法と同様の方法により製造した。

10 【0130】 H526 は、10% FCS (Cell Culture Technologies 社より購入) を含む RPMI1640 培地 (日本製薬株式会社製) で 5% CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C) で培養した。培養後、H526 細胞を PBS で 3 回洗浄し、0.1% BSA (Sigma 社製) を含む RPMI1640 培地 (以下、BSA-RPMI1640) で  $1.0 \times 10^5$  cells/ml に懸濁し、この細胞懸濁液を 50 μl づつ丸底 96 ウェルプレートに播種して、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C) で一晩培養した。一晩培養後、200 ng/ml SCF (R & D 社製) を含む BSA-RPMI1640 50 μl、及び希釀した被検物質 (4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド) を含む BSA-RPMI1640 100 μl を添加した。

15 【0131】 被検物質添加開始日より 7 日目に、Cell Counting Kit-8 (同仁化學研究所製) 20 μl を加え、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C) で約 2 時間培養した。発色後、測定波長 450 nm、対照波長 660 nm で各ウェルの吸光度をプレートリーダー MTP-32 (コロナ電気社製) を用いて測定した。各ウェルの吸光度を SCF を添加していないウェルの吸光度で引き、被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を求め、この比の値から細胞増殖を 50 % 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

20 【0132】 その結果、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの IC<sub>50</sub> は 9.36 nM であり、SCF で刺激される細胞増殖を抑制し、c-Kit キナーゼ阻害活性

を有していると考えられた。また、久保和生ら、第22回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集 p275-277, 2P-320, 2002に記載の化合物KRN633のIC<sub>50</sub>は301 nMであり、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドと比較して、弱い活性しか示さなかった。また、c-Kit キナーゼ阻害剤として知られるSTI571のIC<sub>50</sub>は190 nMであった。

【0133】 (試験例2:SCF 刺激によるc-Kit キナーゼリン酸化に対する影響)

【0134】 c-Kit キナーゼ発現小細胞肺癌細胞株H526 細胞c-Kit キナーゼ分子の、SCF 刺激によるリン酸化に対する4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの影響を調べた。

【0135】 H526は、10% FCSを含むRPMI1640培地で5% CO<sub>2</sub>インキュベーター(37°C)で培養した。培養後、H526細胞をPBSで3回洗浄し、BSA-RPMI1640で5.0×10<sup>5</sup> cells/mlに懸濁し、この細胞懸濁液を1mlづつ24ウェルプレートに播種して、5% CO<sub>2</sub>インキュベーター(37°C)で6時間培養した。6時間培養後、希釈した被検物質(4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド)を含むBSA-RPMI1640 1mlを添加し5% CO<sub>2</sub>インキュベーター(37°C)で1時間培養した後、10 μg/ml SCF(R & D社製) 10 μlを添加して、5% CO<sub>2</sub>インキュベーター(37°C)で更に5分間培養した。5分間培養後、PBSで洗浄し、SDSサンプルローディングバッファー-100 μlを添加してcell lysateサンプルを調整し、94°C・10分間熱処理を行った後-20°Cで凍結保存した。

【0136】 その後、cell lysateサンプル20 μlを4-20% gradient polyacrylamide gel(第一化学薬品株式会社製)で電気泳動を行った。泳動後、PVDF membrane(Amersham pharmacia biotech社製)に3時間でトランスファーし、トランスファーしたメンブレンを、1次抗体としてphospho-c-kit(Tyr719)

antibody (Cell Signaling 社製)、2次抗体として anti-rabbit IgG, HRP-linked antibody (Cell Signaling 社製) を用いてイムノプロットを行った。メンブレンを洗浄後、Super Signal (PIERCE 社製) で発色させた。

【0137】 その結果、図15に示す通り、SCF 非存在下では c-Kit キナーゼはリン酸化されず（一番左のレーン）、SCF の存在下で起こる c-Kit キナーゼのリン酸化は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（図中、「化合物1」と表す。）の添加により濃度依存的に抑制された。c-Kit キナーゼ阻害剤として知られる STI571 のリン酸化阻害活性は4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの約1/10であった。

【0138】（実施例3：ヌードマウスに移植したH562腫瘍増殖に対する影響）

【0139】 H526は、10% FCS を含む RPMI1640 培地で 5% CO<sub>2</sub> インキュベーター（37°C）で培養した。培養液を回収後、PBS で 2 回洗浄し、PBS で 5.0×10<sup>7</sup> cells/ml に懸濁した。この細胞懸濁液を 6 週齢の雌 Balb/c nu/nu mice (チャーレズリバー社より購入) の右脇腹皮下部に 0.1 ml で移植した。移植後、腫瘍体積が約 150 mm<sup>3</sup> になった時点から、被検物質（4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド）の投与を開始し、1日2回、14日間の経口投与を行った。被検物質は 0.1 ml/10 g 体重の投与量になるように、0.5% メチルセルロース（和光純薬工業株式会社製）溶液に懸濁した。

【0140】 投与期間中に、1週間に2回、腫瘍体積をキャリパーで測定した。腫瘍体積はキャリパーで腫瘍の長径と短径を測定し、1/2×長径×短径×短径で計算した。なお、実験はビークルコントロール群（溶媒投与群）を 10 匹、被検物質投与群を 1 群 5 匹で行った。

【0141】 その結果、図16に示す通り、4-(3-クロロ-4-(シクロ

プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドは用量依存的にヌードマウスに移植した H526 腫瘍の増殖を抑制した。また、c-Kit キナーゼ阻害剤として知られる STI571 は 160 mg/kg の投与においても殆ど抗腫瘍効果を示さなかった。

5 【0142】 (実施例4：ヌードマウスに移植した H562 腫瘍増殖の c-Kit リン酸化に対する影響)

【0143】  $5.0 \times 10^7$  cells/ml の濃度に調製した H526 の細胞懸濁液 0.1 ml を、6 週齢の雌 Balb/c nu/nu mice (チャールズリバー社より購入) の右脇腹皮下部に移植した後、腫瘍体積が 300~1000 mm<sup>3</sup> になった時点で、ビーグルコントロール群 (溶媒投与群) と被検物質 (4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド) 投与群に分けて被検物質の投与を行った。摘出した腫瘍を cell lysate buffer (50 mM HEPES (pH7.4), 150 mM NaCl, 10% glycerol, 1% Triton X-100, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 100 mM NaF, 1 mM PMSF, 10 μg/ml aprotinin, 50 μg/ml leupeptin, 1 μg/ml peptatin A, 1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 25 mM β-glycerophosphate, phosphatase inhibitor cocktail II) に入れてホモジナイズした。遠心した後に上清をタンパク定量し、3×SDS サンプルローディングバッファーを添加して cell lysate サンプルを作った。その後、cell lysate サンプルを 94°C・10 分間熱処理をし、-20°Cで凍結保存した。

20 【0144】 その後、タンパク量として 30 μg 相当の cell lysate サンプルを 4-20% gradient polyacrylamide gel (第一化学薬品株式会社製) で電気泳動を行った。泳動後、PVDF membrane (Amersham pharmacia biotech 社製) に 3 時間でトランスファーした。リン酸化 c-Kit、c-Kit 及び β アクチンを定量するために、それぞれ、phospho-c-kit (Tyr719) antibody (Cell Signaling 社製)、抗 c-Kit 抗体 (Cell Signaling 社製) 及び抗 β アクチン抗体 (Sigma 社製) を 1 次抗体として用い、anti-rabbit IgG, HRP-linked antibody (Cell Signaling 社製) を 2

次抗体として用いてイムノプロットを行った。メンブレンを洗浄後、Super Signal (PIERCE 社製) で発色させた。

【0145】 その結果、図17に示すように、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(図中、「化合物1」と表す。)は30, 100 mg/kg投与で腫瘍組織におけるリン酸化c-Kitの量を減少させたが、c-Kit及び $\beta$ アクチンの量は変化させなかった。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドが30, 100 mg/kg投与で完全なリン酸化の抑制を示したのに対し、c-Kitキナーゼ阻害剤として知られるSTI571は160 mg/kgでも部分的な抑制しか示さなかった。

【0146】 このことから、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドはc-Kitのin vivoでのリン酸化を抑制することが示され、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドはin vivoにおいてもc-Kitキナーゼの活性を抑制し、抗腫瘍活性を示していることが確認された。

#### 産業上の利用可能性

【0147】 以上説明したように、本発明によれば、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの新規結晶(多形結晶(A)及び多形結晶(B))並びにその製造方法を提供することが可能になる。

## 請求の範囲

1. 粉末X線回折において、回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $15.75^\circ$  に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶  
5 (A)。
2. 粉末X線回折において、更に、回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.98^\circ$  及び  $11.01^\circ$  に回折ピークを有する、請求項1記載の多形結晶 (A)。
3. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数  $3452.3 \pm 2.5$   $\text{cm}^{-1}$  に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶  
10 (A)。
4. 請求項1又は2記載の多形結晶であって、  
臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数  $3452.3 \pm 2.5$   $\text{cm}^{-1}$  に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶  
15 (A)。
5. 更に、波数  $1712.2 \pm 1.0$   $\text{cm}^{-1}$  に吸収を有する、請求項3又は4記載の多形結晶 (A)。
6. 粉末X線回折において、回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $21.75^\circ$  に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶  
20 (B)。
7. 粉末X線回折において、更に、回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $12.43^\circ$  及び  $16.56^\circ$  に回折ピークを有する、請求項6記載の多形結晶 (B)。
8. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数  $1557.6 \pm 1.0$   $\text{cm}^{-1}$

0 cm<sup>-1</sup>に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (B)。

9. 請求項 6 又は 7 記載の多形結晶であって、

5 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 1557.6 ± 1.0 cm<sup>-1</sup>に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (B)。

10 110. 更に、波数 1464.4 ± 1.0 cm<sup>-1</sup>に吸収を有する請求項 8 又は 9 記載の多形結晶 (B)。

11. 請求項 1～5 のいずれか一項に記載の 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (A) を製造する製造方法であって、

15 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒である有機溶媒に溶解させ、次いで、貧溶媒を急激に混和する工程、

を備えることを特徴とする製造方法。

12. 請求項 1～5 のいずれか一項に記載の 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (A) を製造する製造方法であって、

20 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒である有機溶媒に攪拌しつつ溶解させ、次いで、析出する結晶が攪拌停止時に沈殿するようになん溶媒を混和する工程、

25 を備えることを特徴とする製造方法。

13. 請求項 1～5 のいずれか一項に記載の 4-(3-クロロ-4-(シク

ロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリ  
ンカルボキサミドの多形結晶 (A) を製造する製造方法であって、

7 - メトキシ - 4 - クロロ - キノリン - 6 - カルボキサミド及び 1 - (2 - ク  
ロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - シクロプロピルウレアを、塩基の存在下、  
5 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)  
- 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドに対して良溶媒である有機溶媒中  
で反応させ、次いで、貧溶媒を急激に混和する工程、

を備えることを特徴とする製造方法。

14. 前記貧溶媒を、10分以内で急激に混和することを特徴とする請求項  
10 11～13 のいずれか一項に記載の製造方法。

15. 請求項 6～10 のいずれか一項に記載の 4 - (3 - クロロ - 4 - (シ  
クロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノ  
リンカルボキサミドの多形結晶 (B) を製造する製造方法であって、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドを良溶媒である有機溶媒に溶  
解させ、次いで、貧溶媒をゆっくりと混和する工程、

を備えることを特徴とする製造方法。

16. 請求項 6～10 のいずれか一項に記載の 4 - (3 - クロロ - 4 - (シ  
クロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノ  
リンカルボキサミドの多形結晶 (B) を製造する製造方法であって、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドを良溶媒である有機溶媒に攪  
拌しつつ溶解させ、次いで、析出する結晶が攪拌停止時に溶媒全体に拡散するよ  
うに貧溶媒を混和する工程、

を備えることを特徴とする製造方法。

17. 請求項 6～10 のいずれか一項に記載の 4 - (3 - クロロ - 4 - (シ

クロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (B) を製造する製造方法であって、

7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド及び1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアを、塩基の存在下、  
5 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して良溶媒である有機溶媒中で反応させ、次いで、貧溶媒をゆっくりと混和する工程、  
を備えることを特徴とする製造方法。

18. 前記貧溶媒を、1時間以上でゆっくり混和することを特徴とする請求項15~17のいずれか一項に記載の製造方法。

19. 請求項6~10のいずれか一項に記載の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (B) を製造する製造方法であって、

粉末X線回折において、回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 15.75° に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (A) を、前記多形結晶に対する良溶媒である有機溶媒と前記多形結晶に対する貧溶媒との混液中で、懸濁状態で加熱する工程、  
15

を備えることを特徴とする製造方法。

20. 前記多形結晶 (A) は、粉末X線回折において、更に、回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 9.98° 及び11.01° に回折ピークを有する多形結晶であることを特徴とする請求項19記載の製造方法。

21. 請求項6~10のいずれか一項に記載の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶 (B) を製造する製造方法であって、  
25

臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 3452.3 ± 2.5 c

$m^{-1}$ に吸収を有する、4-(3-クロロー-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(A)を、前記多形結晶に対する良溶媒である有機溶媒と前記多形結晶に対する貧溶媒との混液中で、懸濁状態で加熱する工程、

5 を備えることを特徴とする製造方法。

22. 請求項19又は20記載の製造方法であって、

前記多形結晶(A)は、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数3452.3±2.5cm<sup>-1</sup>に吸収を有する多形結晶であることを特徴とする製造方法。

10 23. 前記多形結晶(A)は、更に、波数1712.2±1.0cm<sup>-1</sup>に吸収を有する多形結晶であることを特徴とする請求項21又は22記載の製造方法。

24. 良溶媒である有機溶媒が、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン又はこれらの少なくとも2種の混液であることを特徴とする請求項11~23のいずれか一項に記載の製造方法。

15 25. 貧溶媒が、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの少なくとも2種の混液であることを特徴とする請求項11~23のいずれか一項に記載の製造方法。

20 26. 塩基が、カリウムtーブトキシド、炭酸セシウム又は炭酸カリウムである請求項13、14、17又は18記載の製造方法。

27. 請求項1~10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤。

25 28. 請求項1~10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする血管新生阻害剤。

29. 請求項1~10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする抗

腫瘍剤。

30. 腫瘍が膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌又は卵巣癌である請求項29記載の抗腫瘍剤。

31. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする血管腫治療剤。

32. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする癌転移抑制剤。

33. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする網膜血管新生症治療剤。

34. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする糖尿病性網膜症治療剤

35. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

36. 炎症性疾患が変形性関節炎、リューマチ性関節炎、乾癬又は遅延性過敏反応である請求項35記載の炎症性疾患治療剤。

37. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とするアテローム性動脈硬化治療剤。

38. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶の薬理学的有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

39. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶の使用。

40. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とするc-Ki tキナーゼ阻害剤。

41. 請求項1～10のいずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする、c-Ki tキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Ki tキナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤。

42. c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である請求項  
41記載の抗癌剤。

5 43. c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、小細胞肺癌またはGISTである請求項  
41記載の抗癌剤。

10 44. 患者から取り出した癌細胞が c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現することを確認した後に投与することを特徴とする、請求項 41記載の抗癌剤。

45. 請求項 1～10いずれか一項に記載の多形結晶を有効成分とする、肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤。

15 46. 請求項 1～10のいずれか一項に記載の多形結晶の薬理学上有効量を、c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌を患った患者に投与する、癌の治療方法。

47. c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である請求項  
46記載の方法。

20 48. c-Ki t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、小細胞肺癌またはGISTである請求項  
46記載の方法。

49. 癌の治疗方法であって、  
癌を患った患者から癌細胞を取り出す工程と、  
当該癌細胞が c-Ki t キナーゼを過剰発現している、または変異型 c-Ki t キナーゼを発現していることを確認する工程と、

請求項 4 0 記載の c-K<sub>i</sub>t キナーゼ阻害剤の薬理学的有効量を当該患者に投与する工程と、  
を含む癌の治療方法。

5 0. 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療方法であって、請求項 4 0  
記載の c-K<sub>i</sub>t キナーゼ阻害剤の薬理学上有効量を、前記疾患を患った患者に  
投与する、治療方法。

5 1. 請求項 4 0 記載の c-K<sub>i</sub>t キナーゼ阻害剤の薬理学上有効量を、c  
-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現しているまたは変異型 c-K<sub>i</sub>t キナーゼを発現し  
ている細胞に適用する、c-K<sub>i</sub>t キナーゼ活性を阻害する方法。

10 5 2. c-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K<sub>i</sub>t キナ  
ゼを発現する癌を治療する抗癌剤の製造のための、請求項 4 0 記載の c-K<sub>i</sub>t  
キナーゼ阻害剤の使用。

15 5 3. c-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K<sub>i</sub>t キナ  
ゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、G I S  
T、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である請求項  
5 2 記載の使用。

5 4. c-K<sub>i</sub>t キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-K<sub>i</sub>t キナ  
ゼを発現する癌が、急性骨髓性白血病、小細胞肺癌またはG I S T である請求項  
5 2 記載の使用。

20 5 5. 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤の製造のための、請求項  
4 0 記載の c-K<sub>i</sub>t キナーゼ阻害剤の使用。

図1

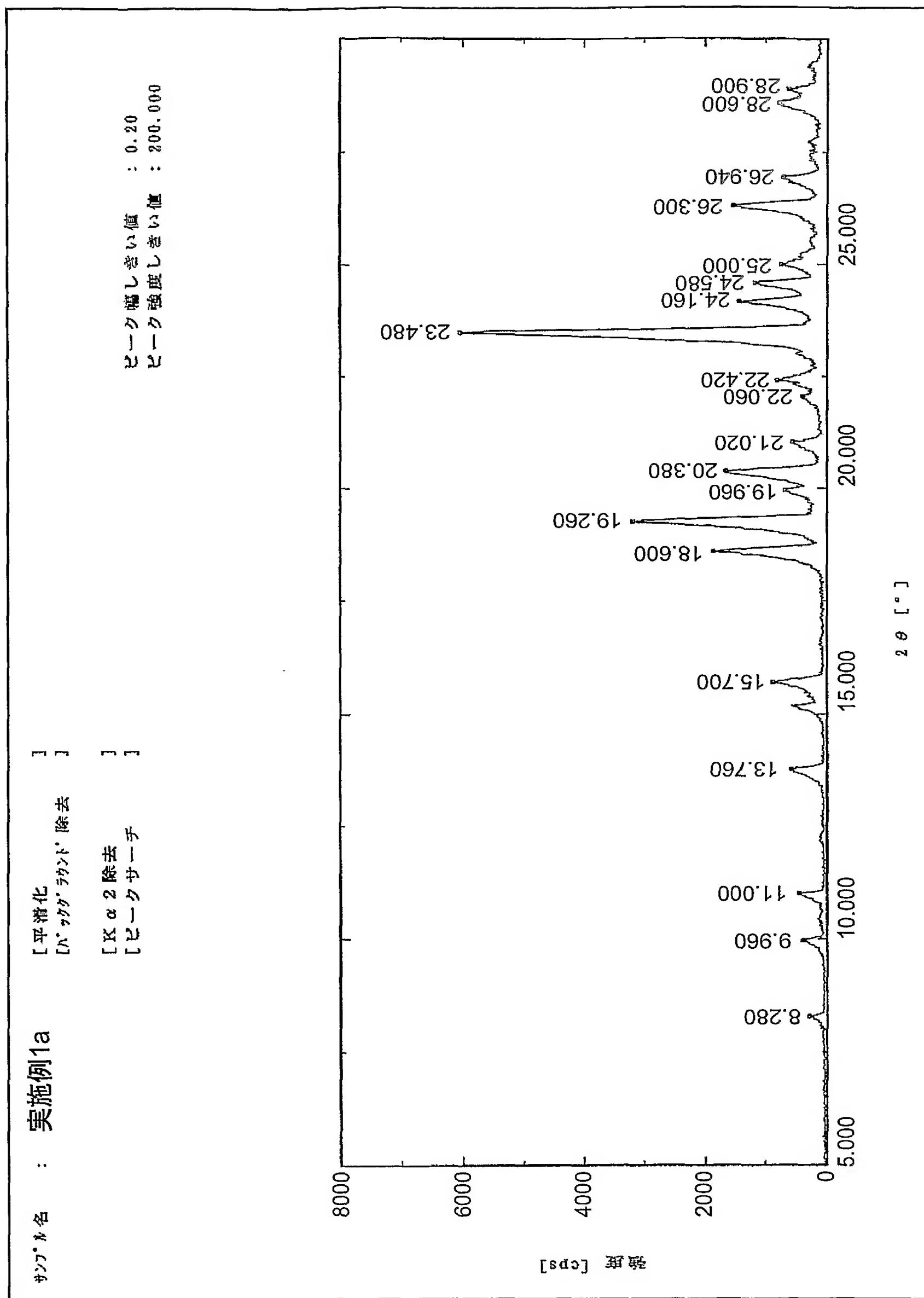


図2

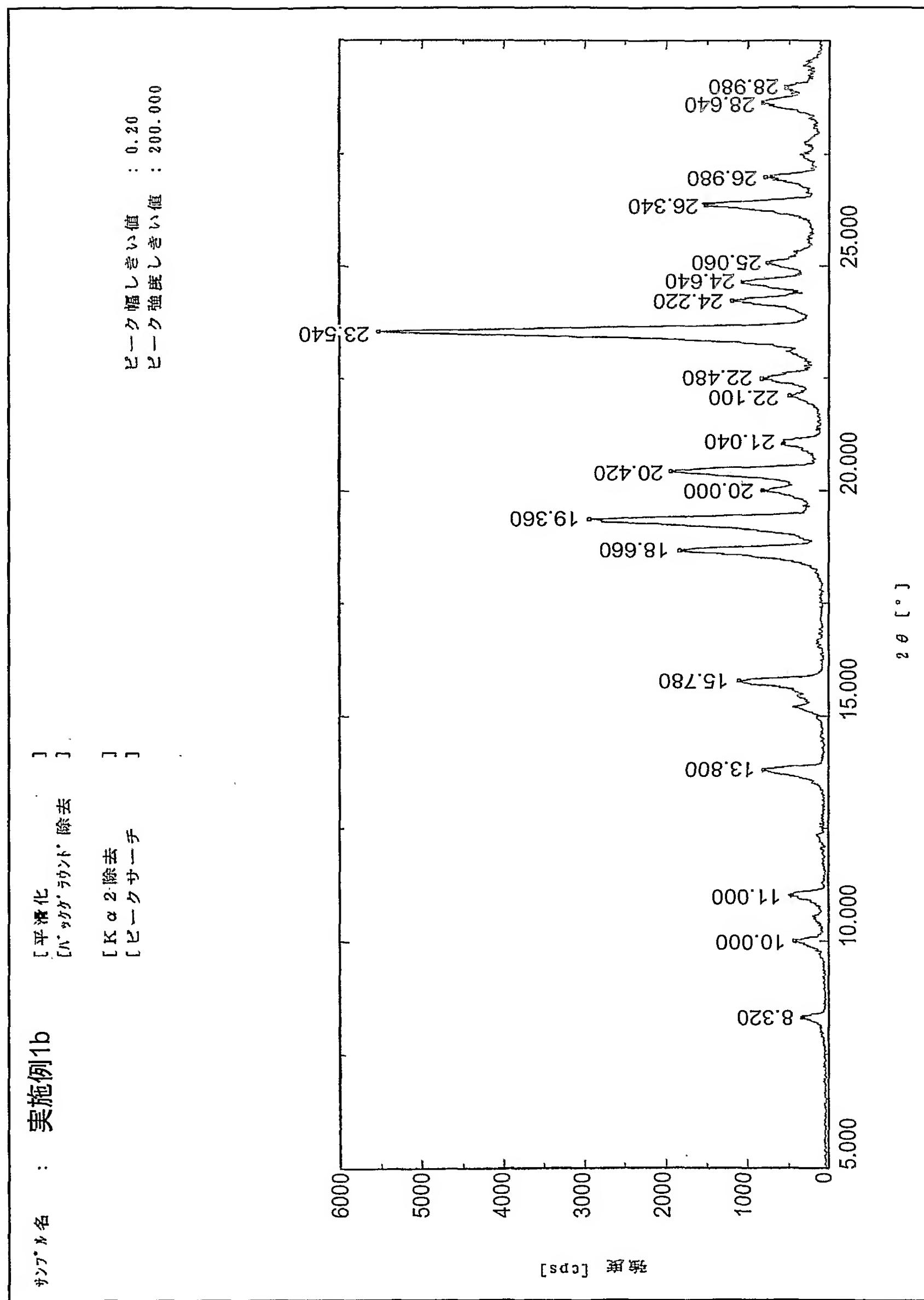


図3

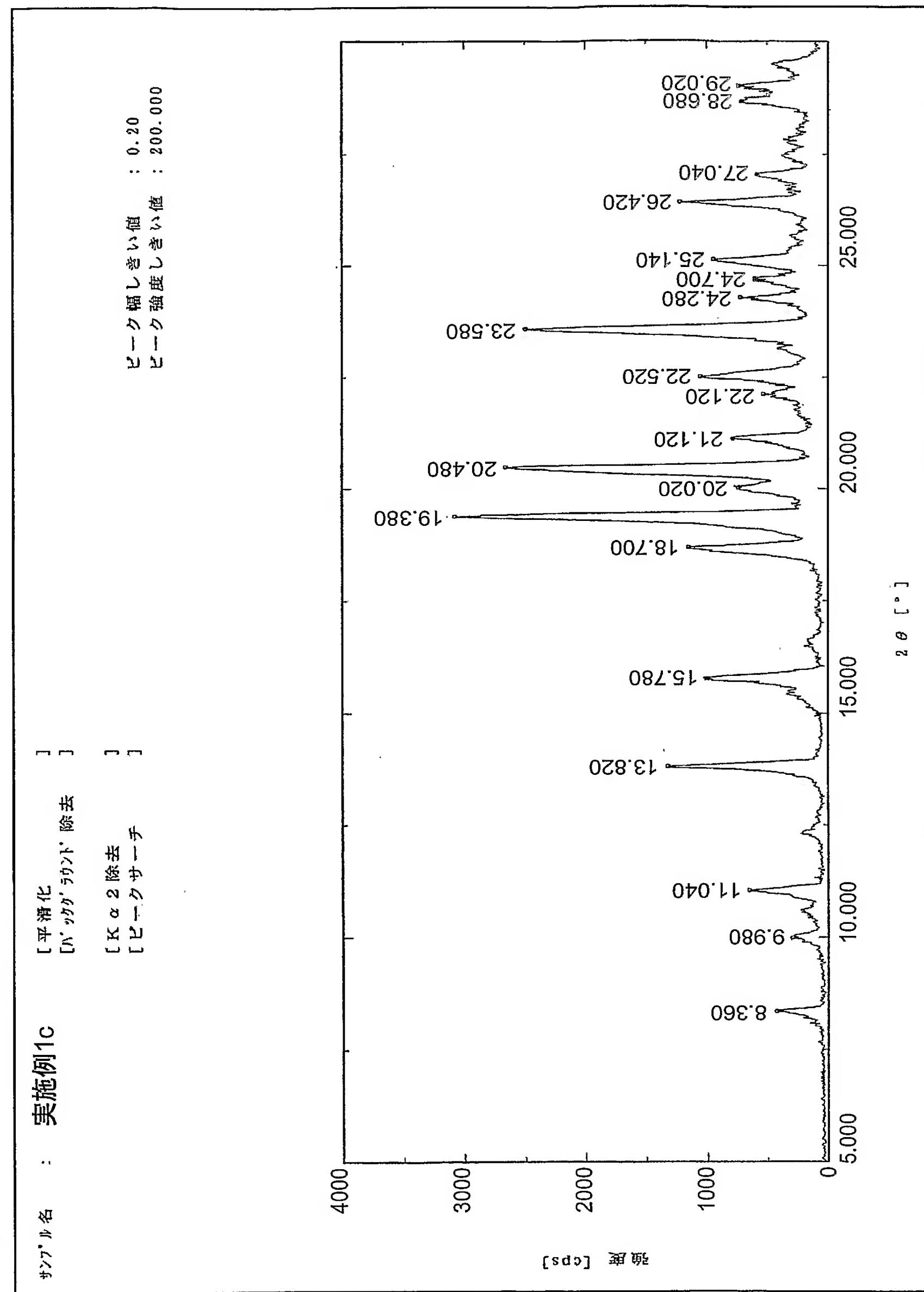


図4

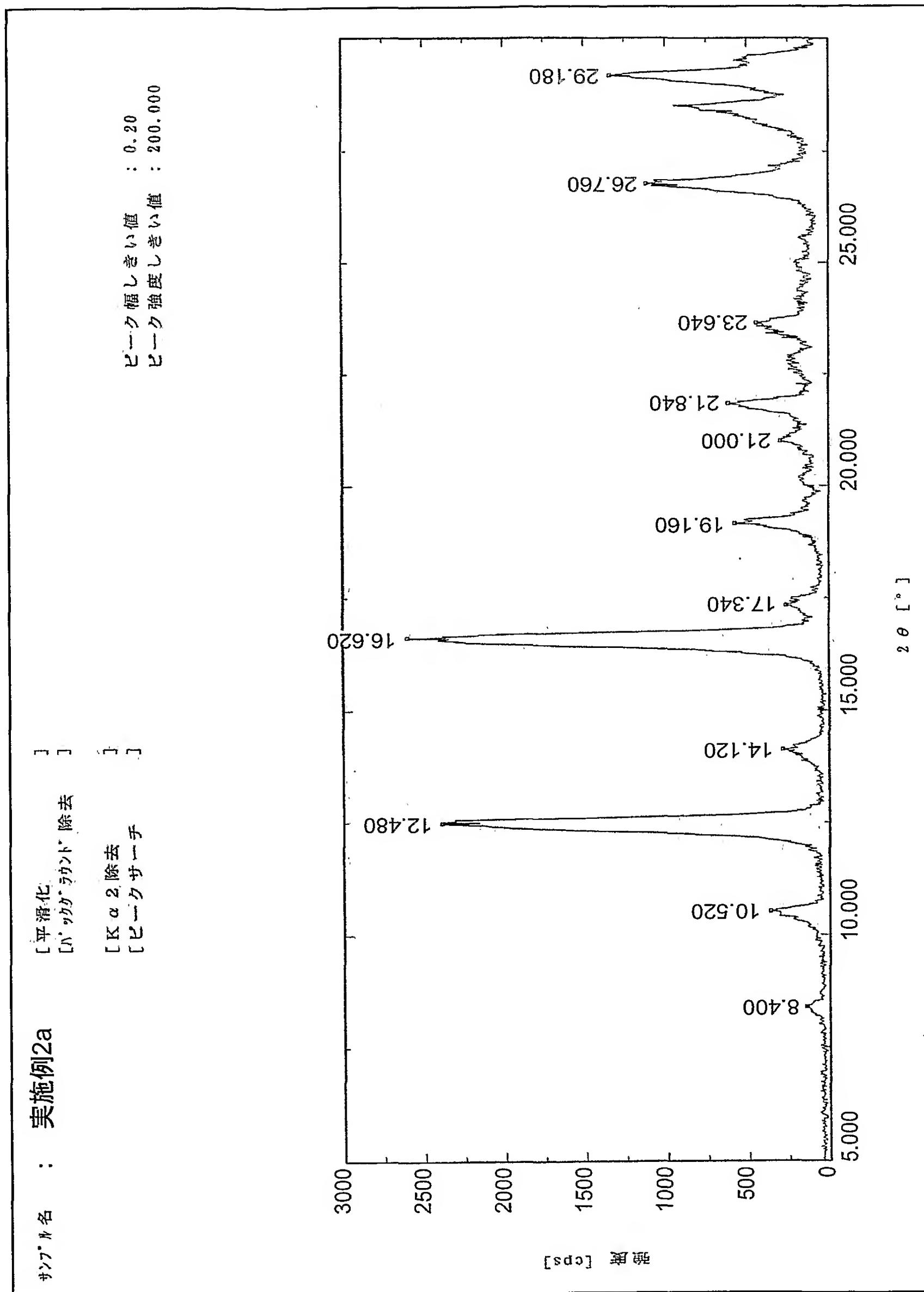


図5

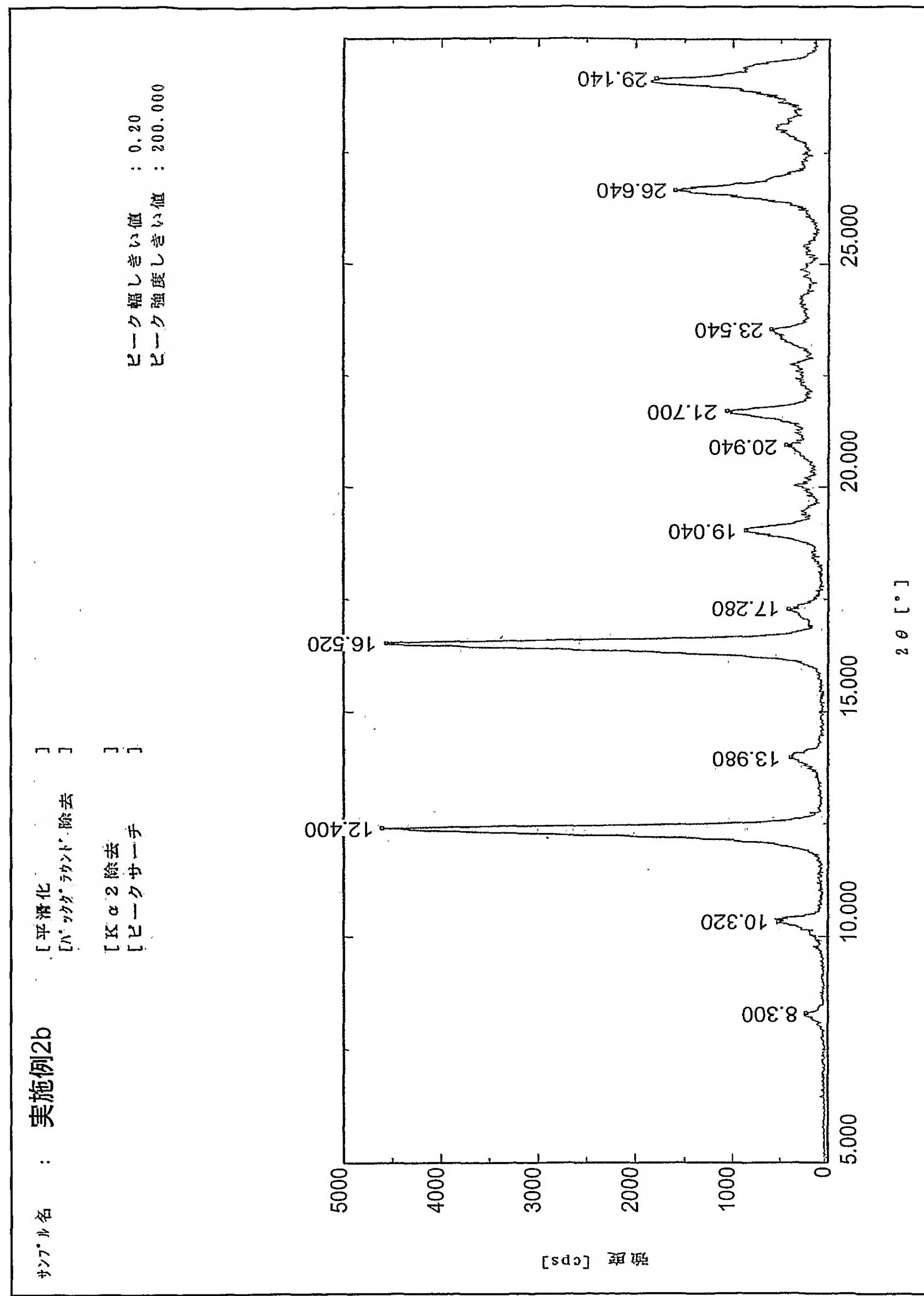


図6

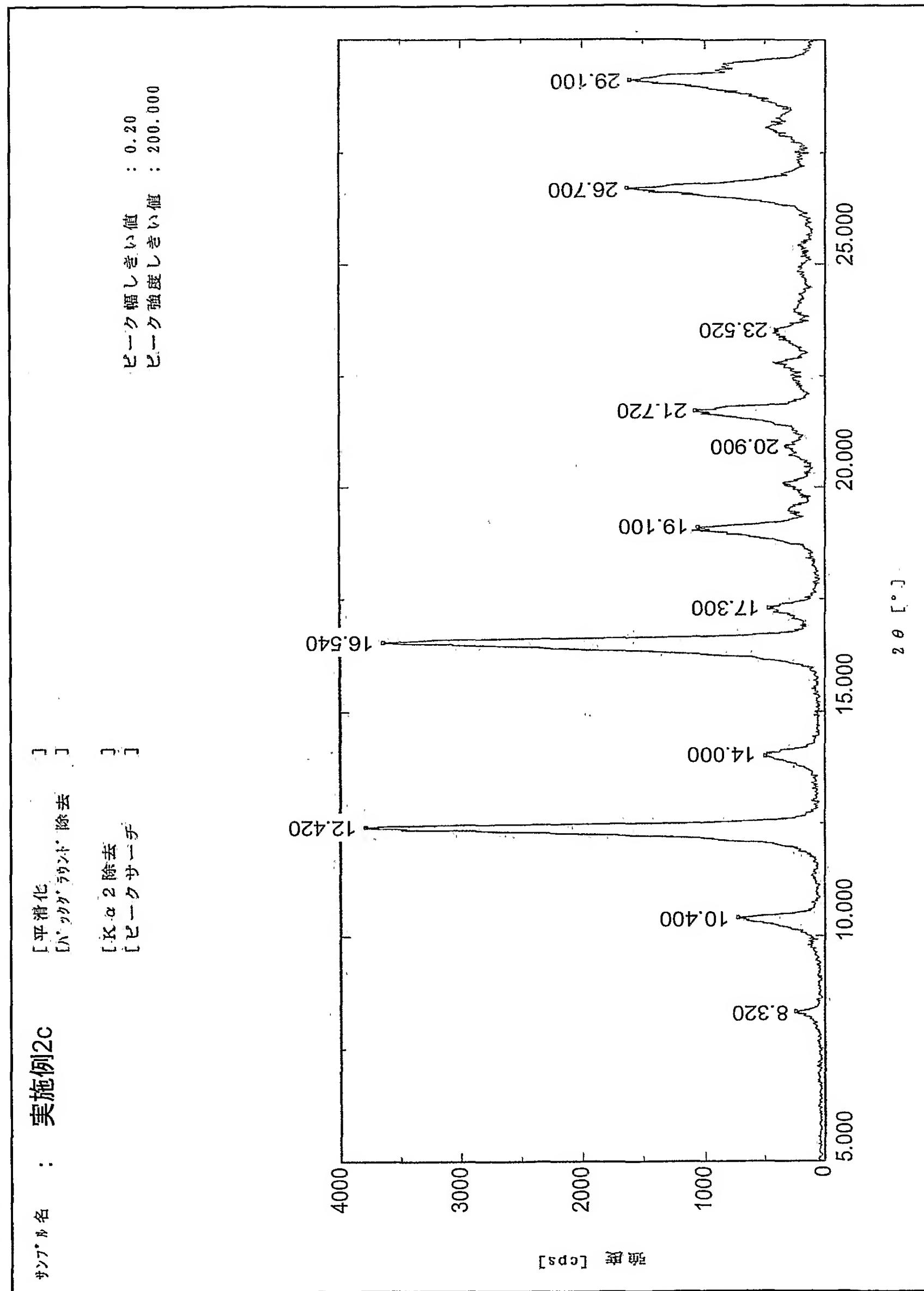


図7

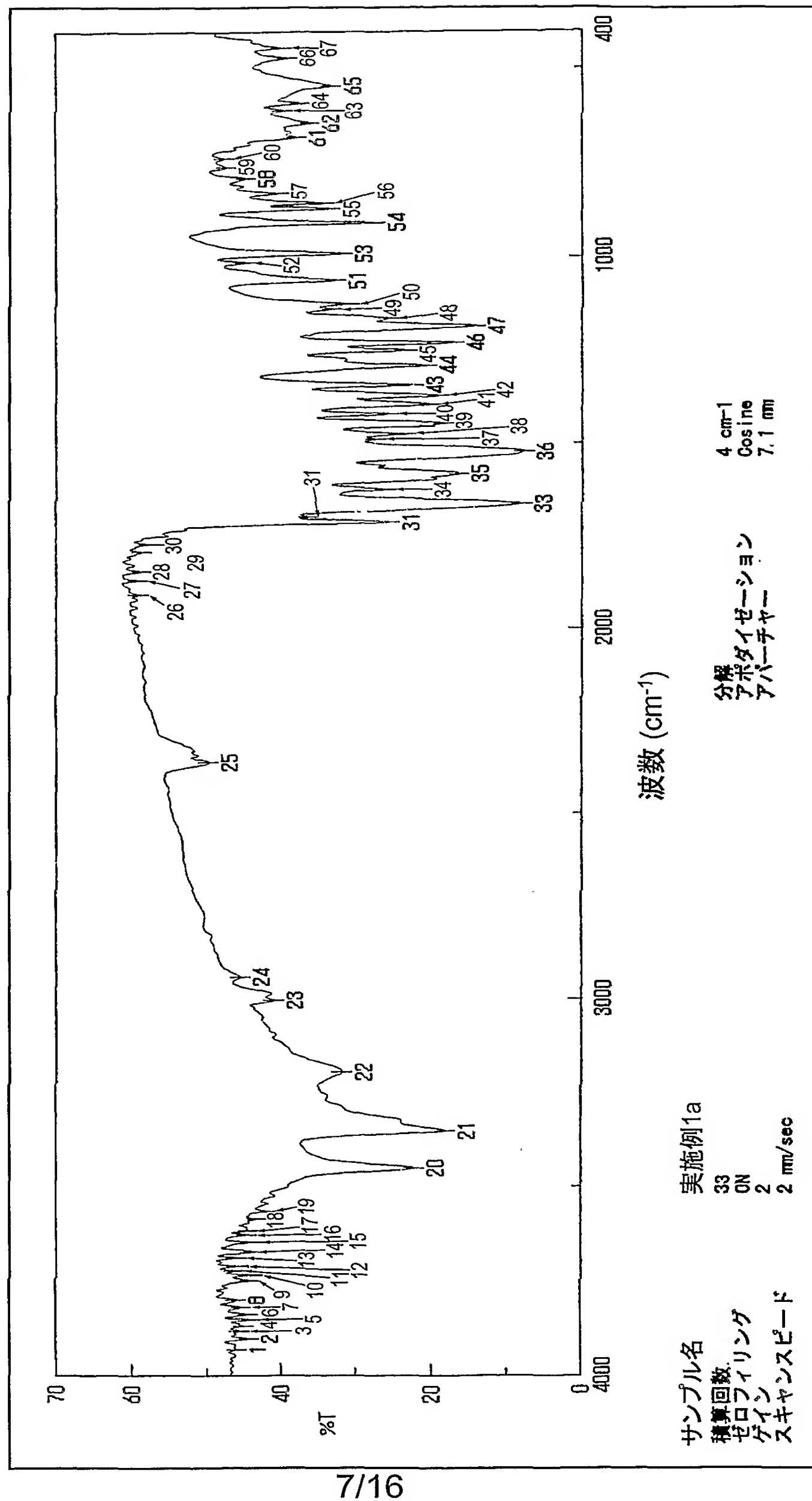


図8

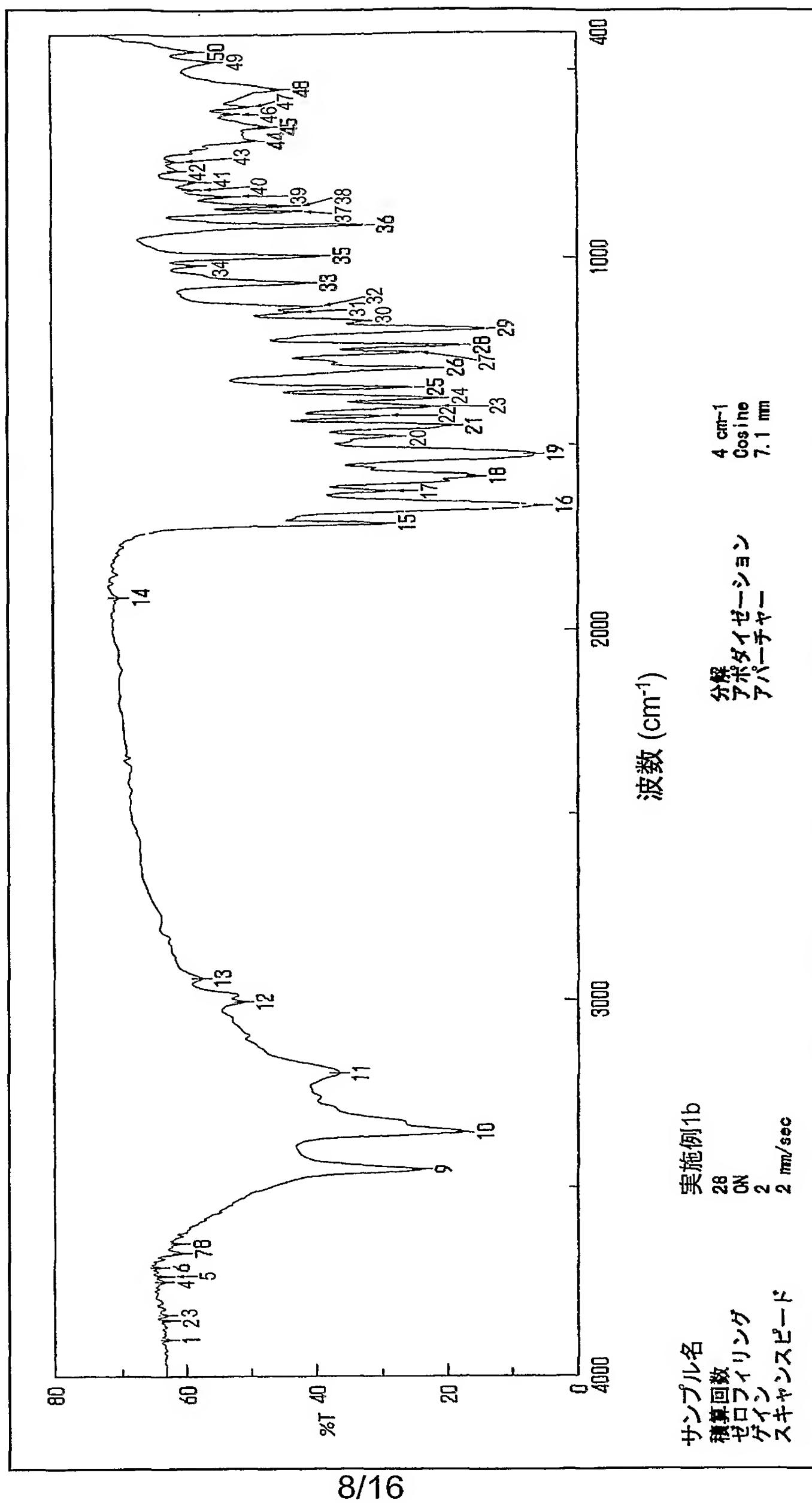


図9

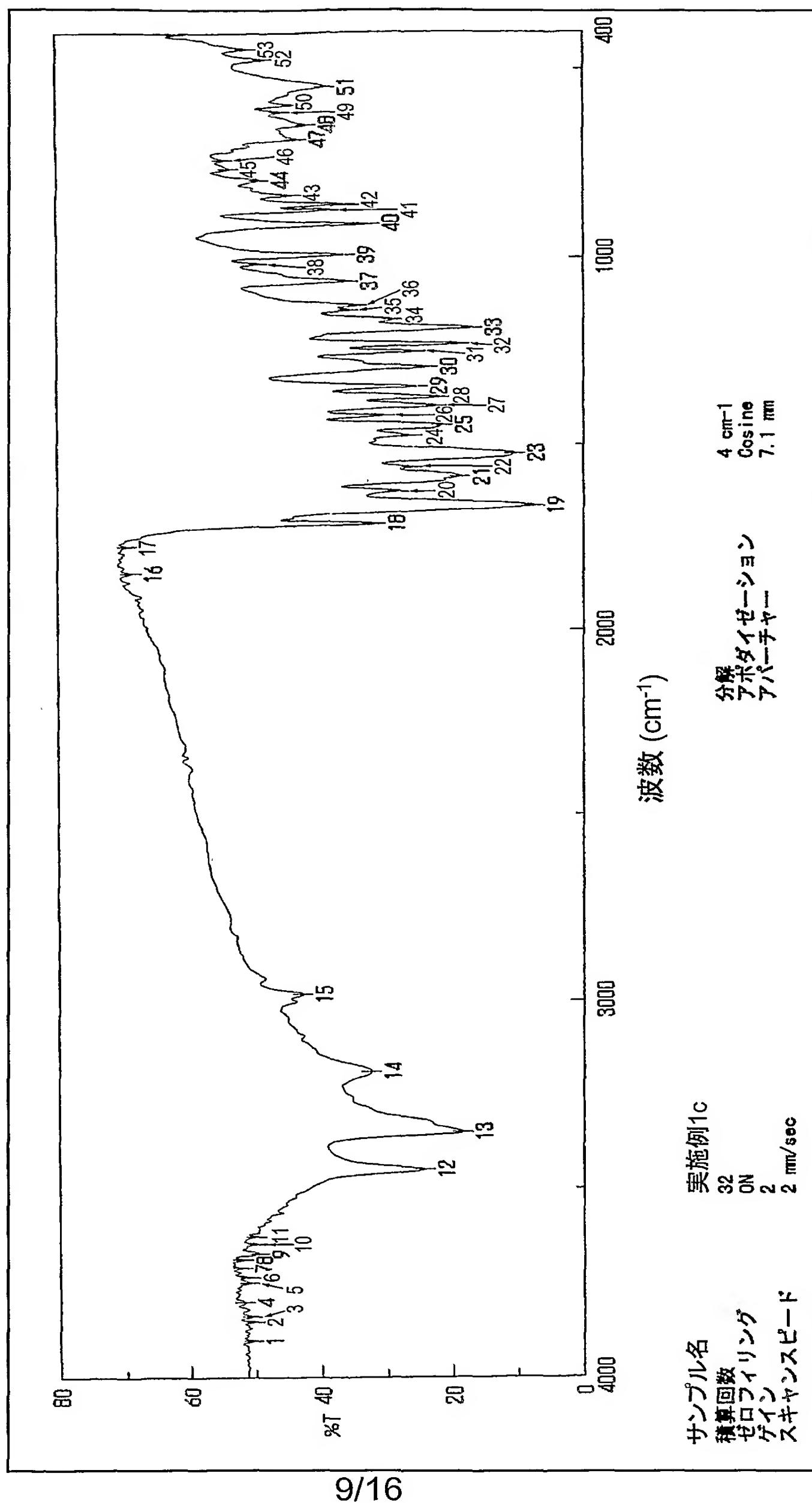


図10

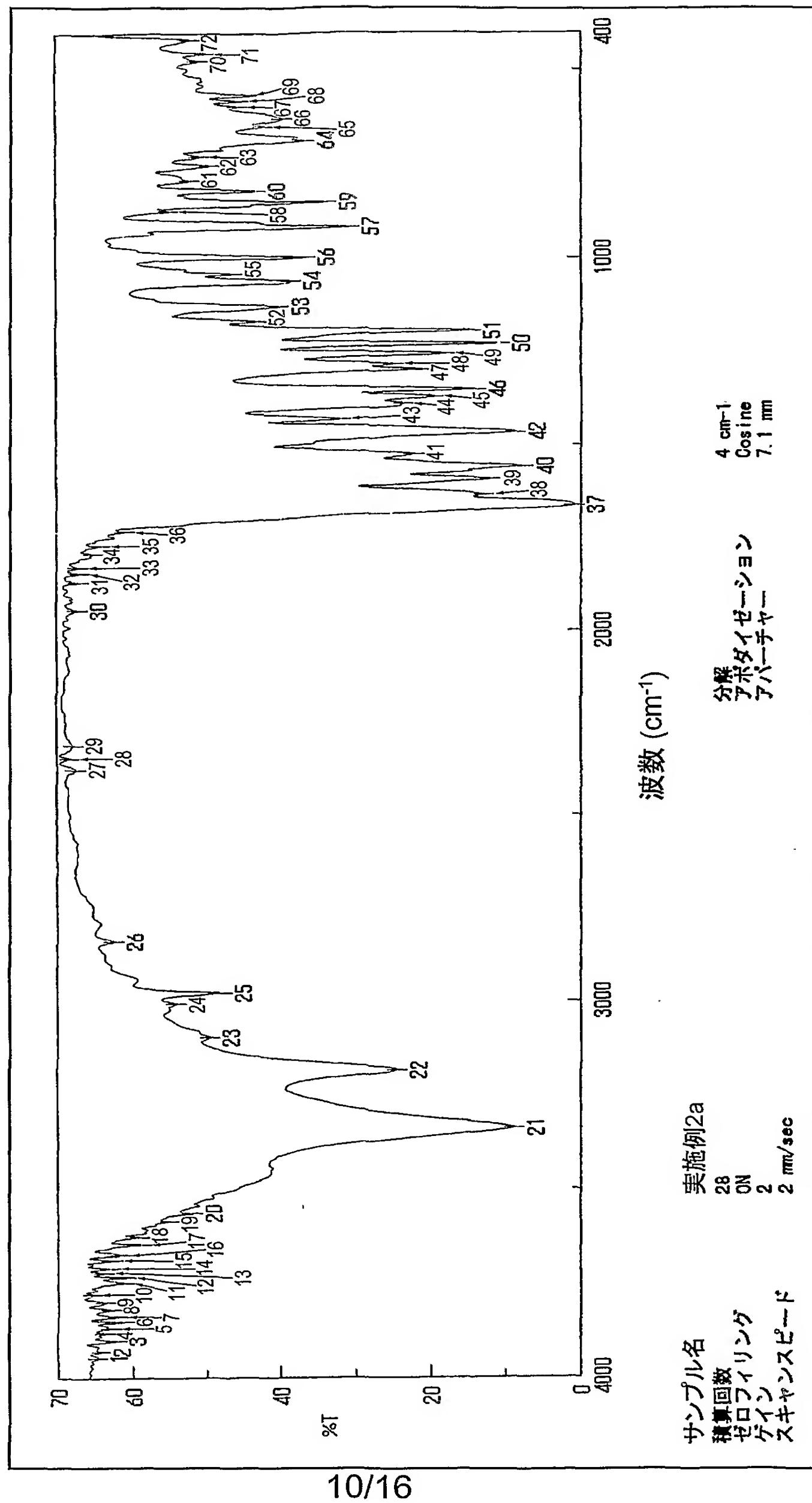


図11

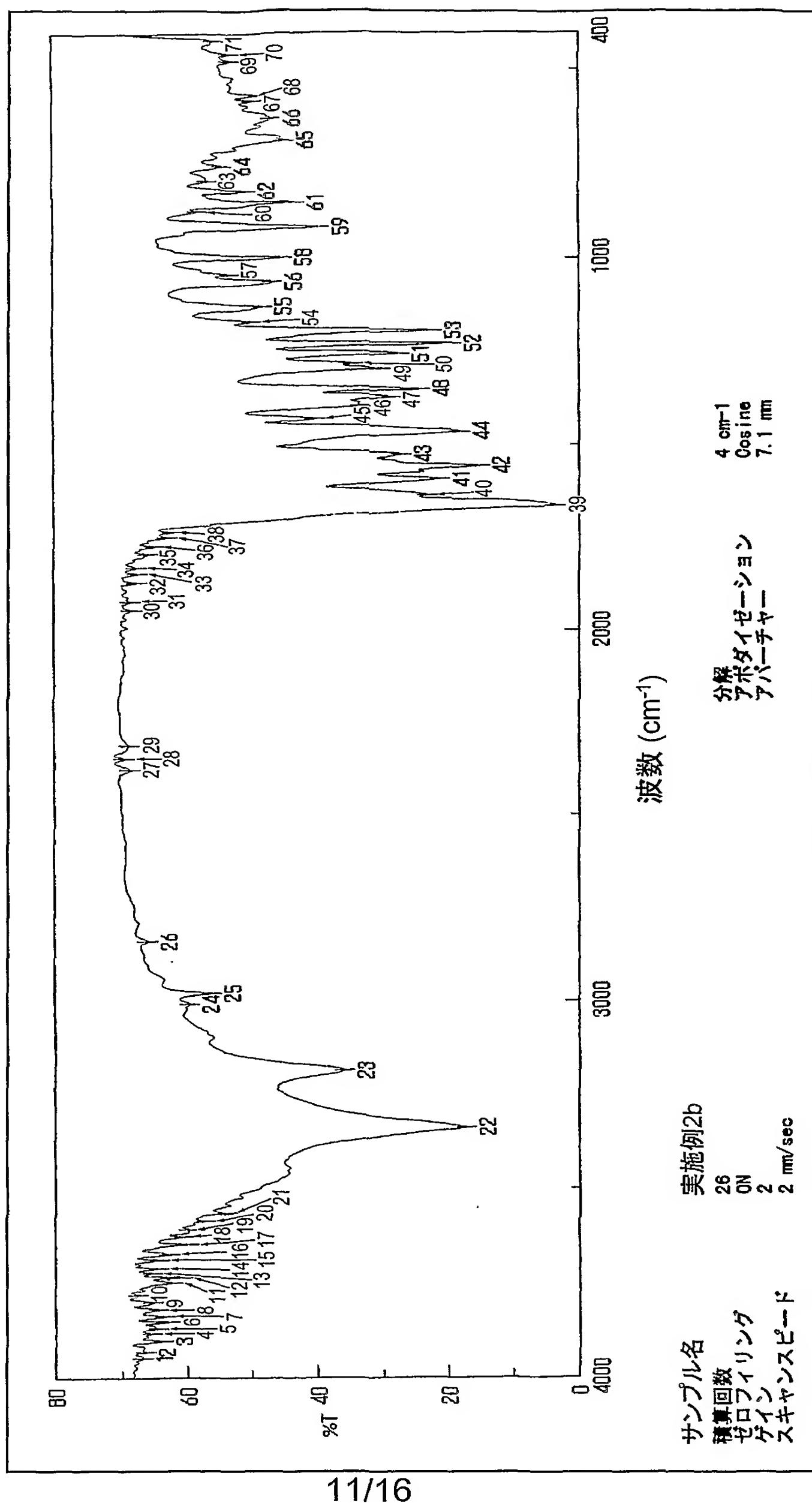


図12

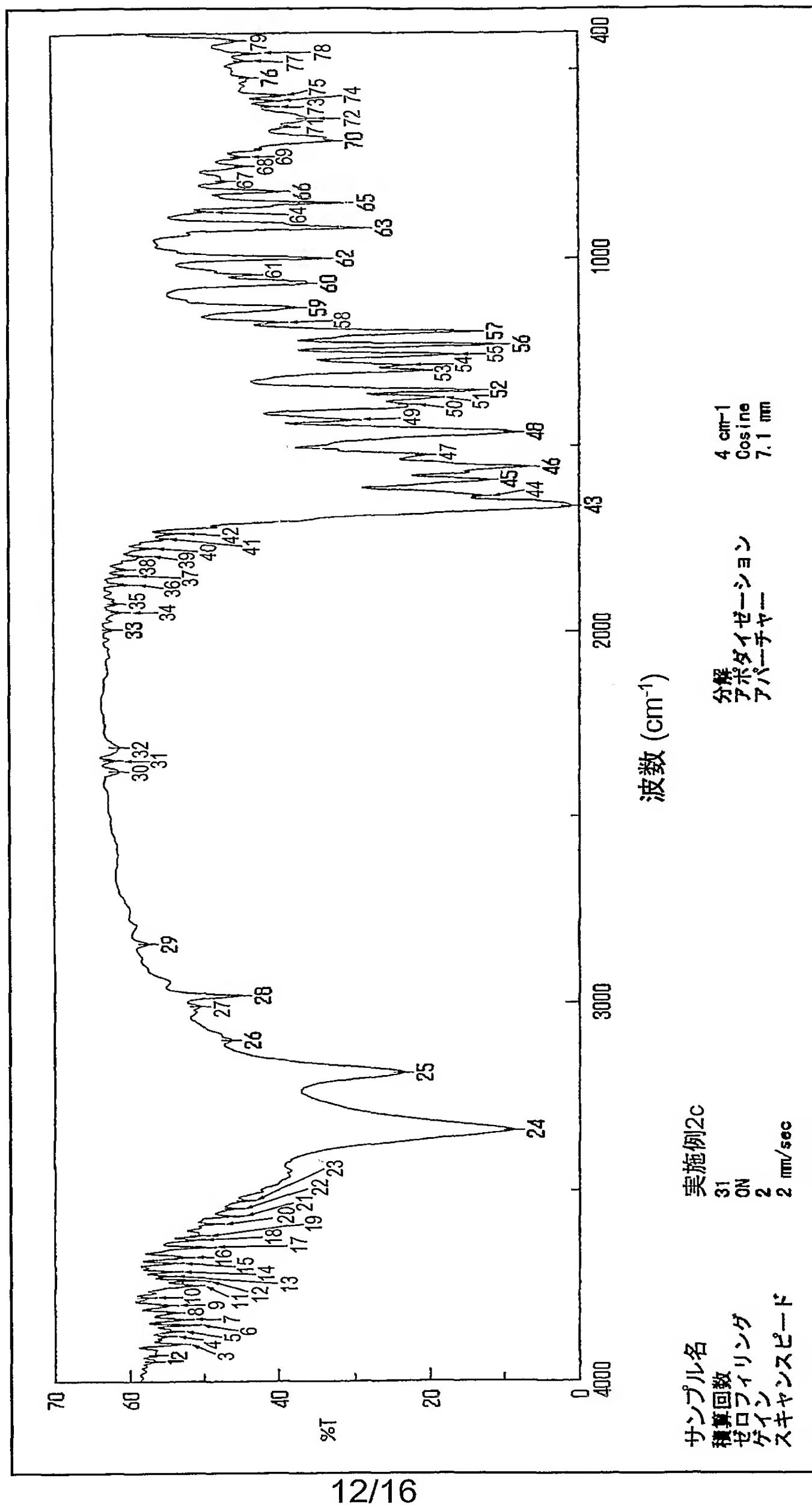


図13

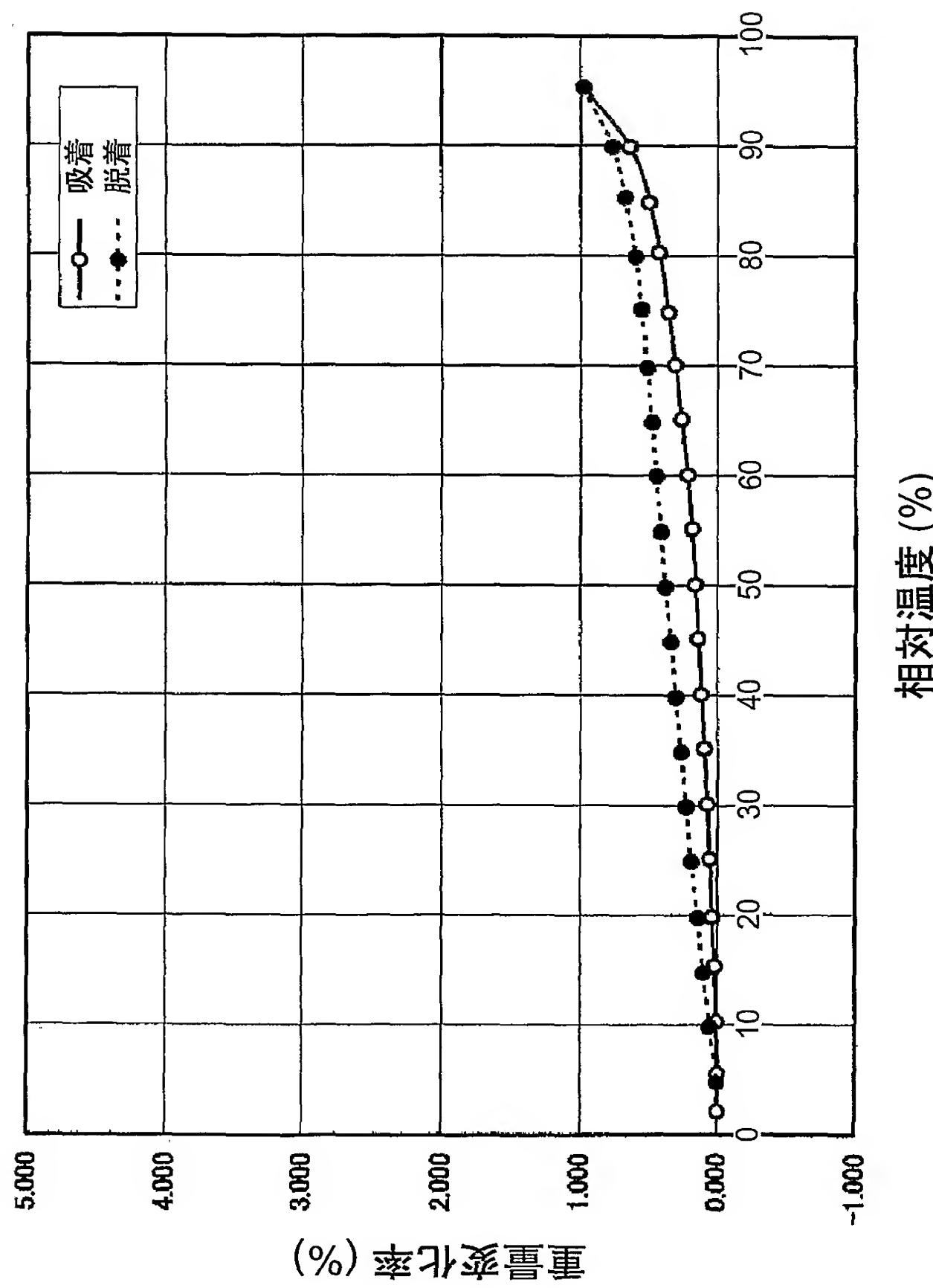


図14

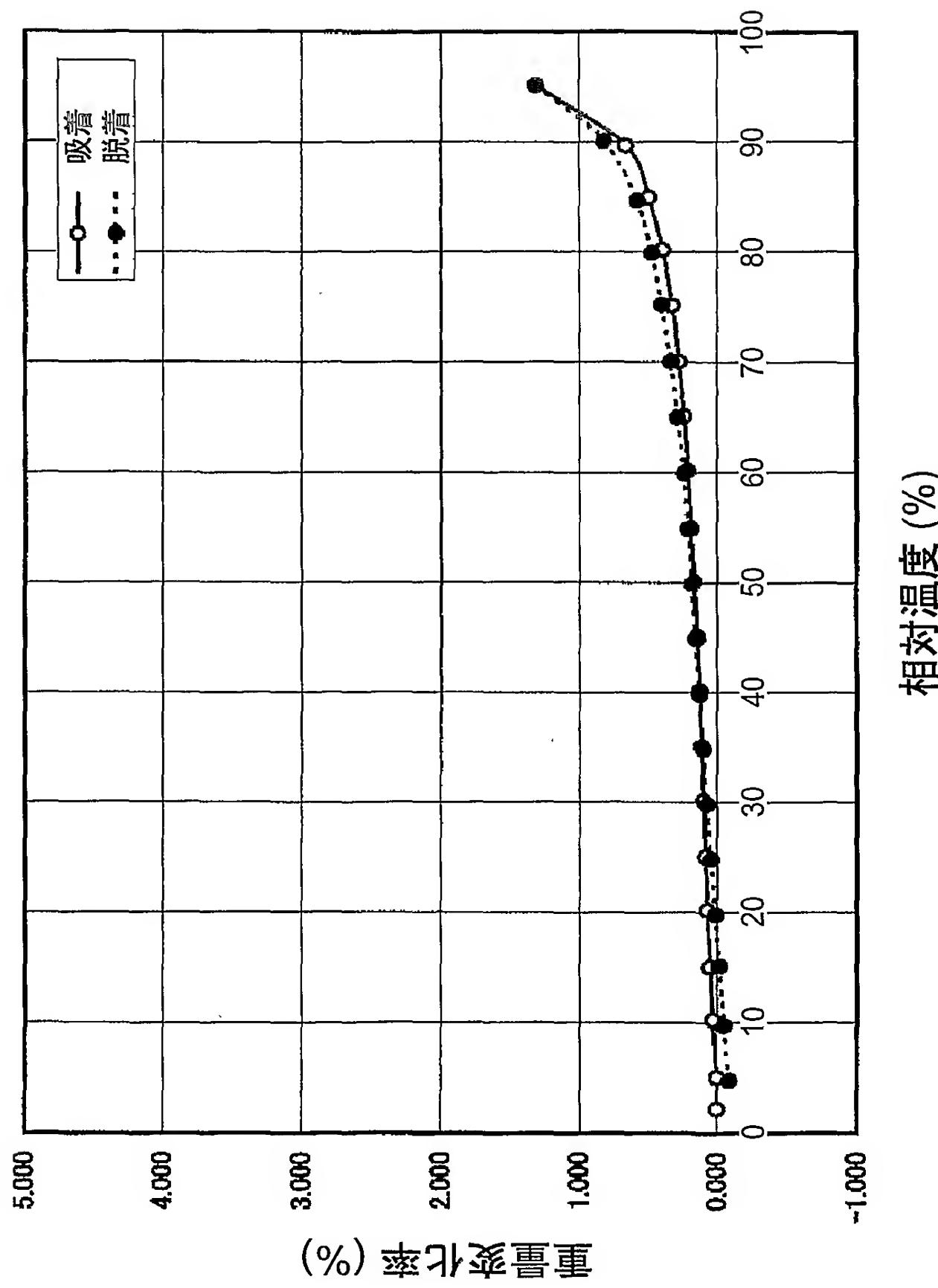


図15

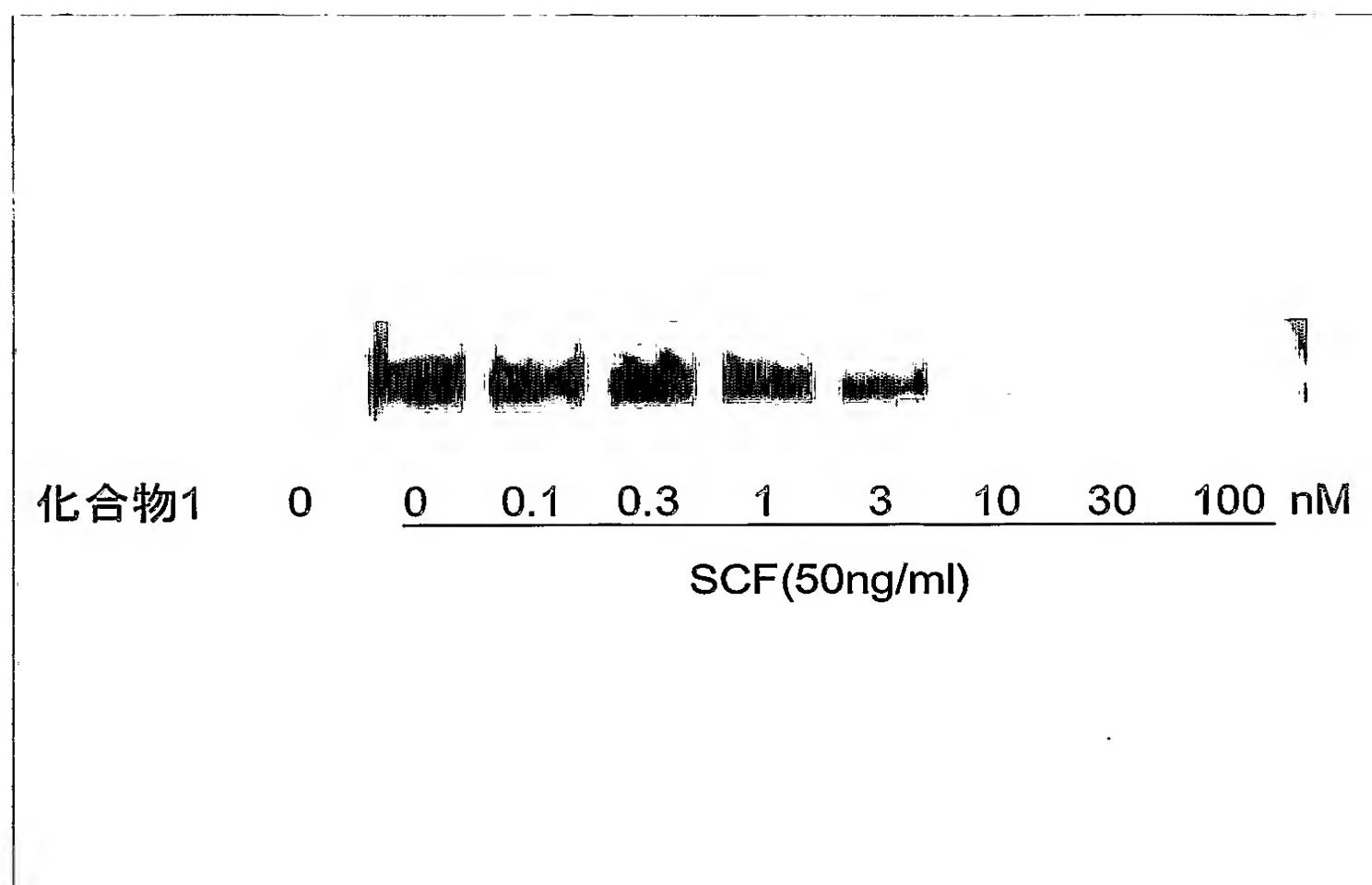


図16

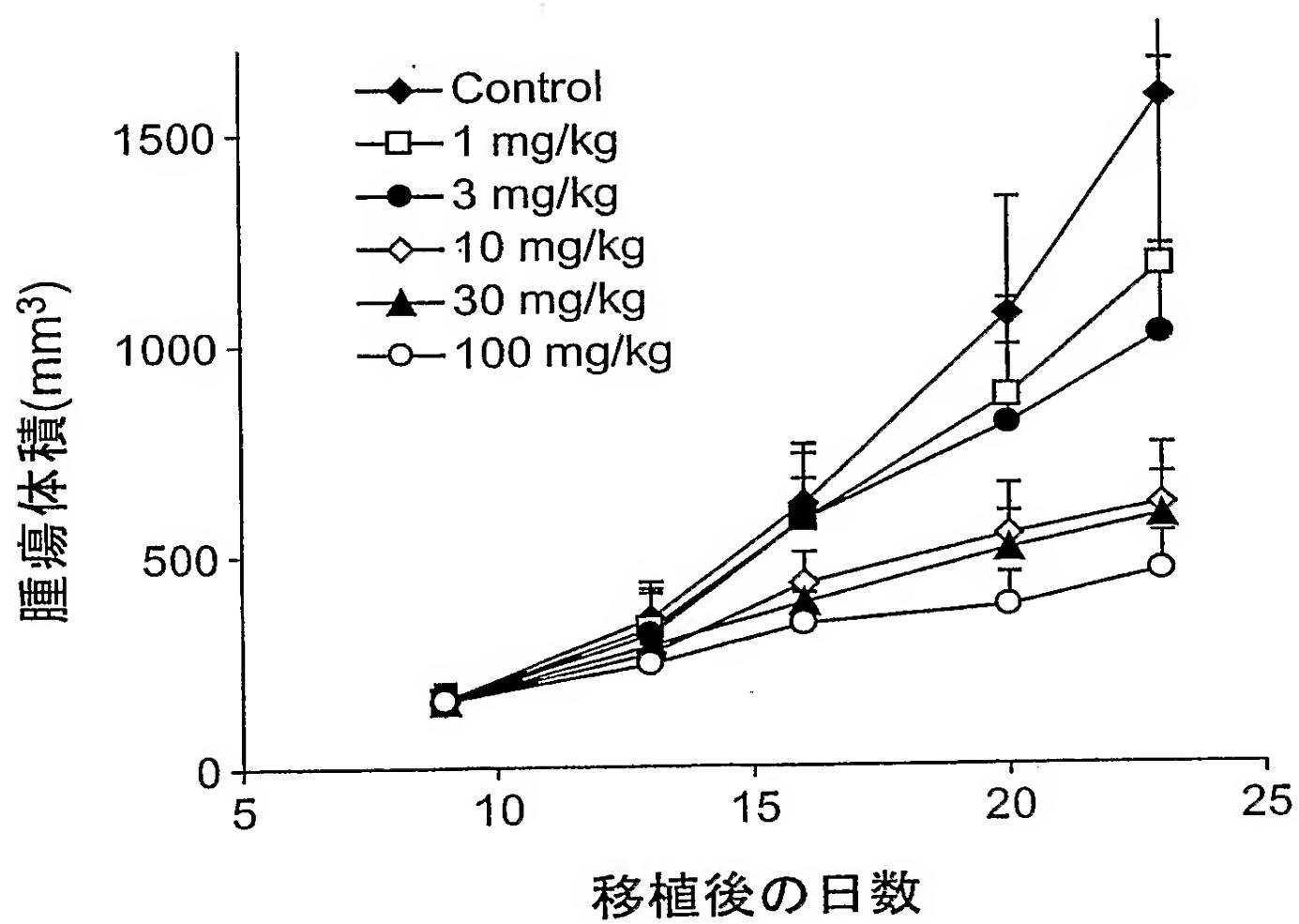
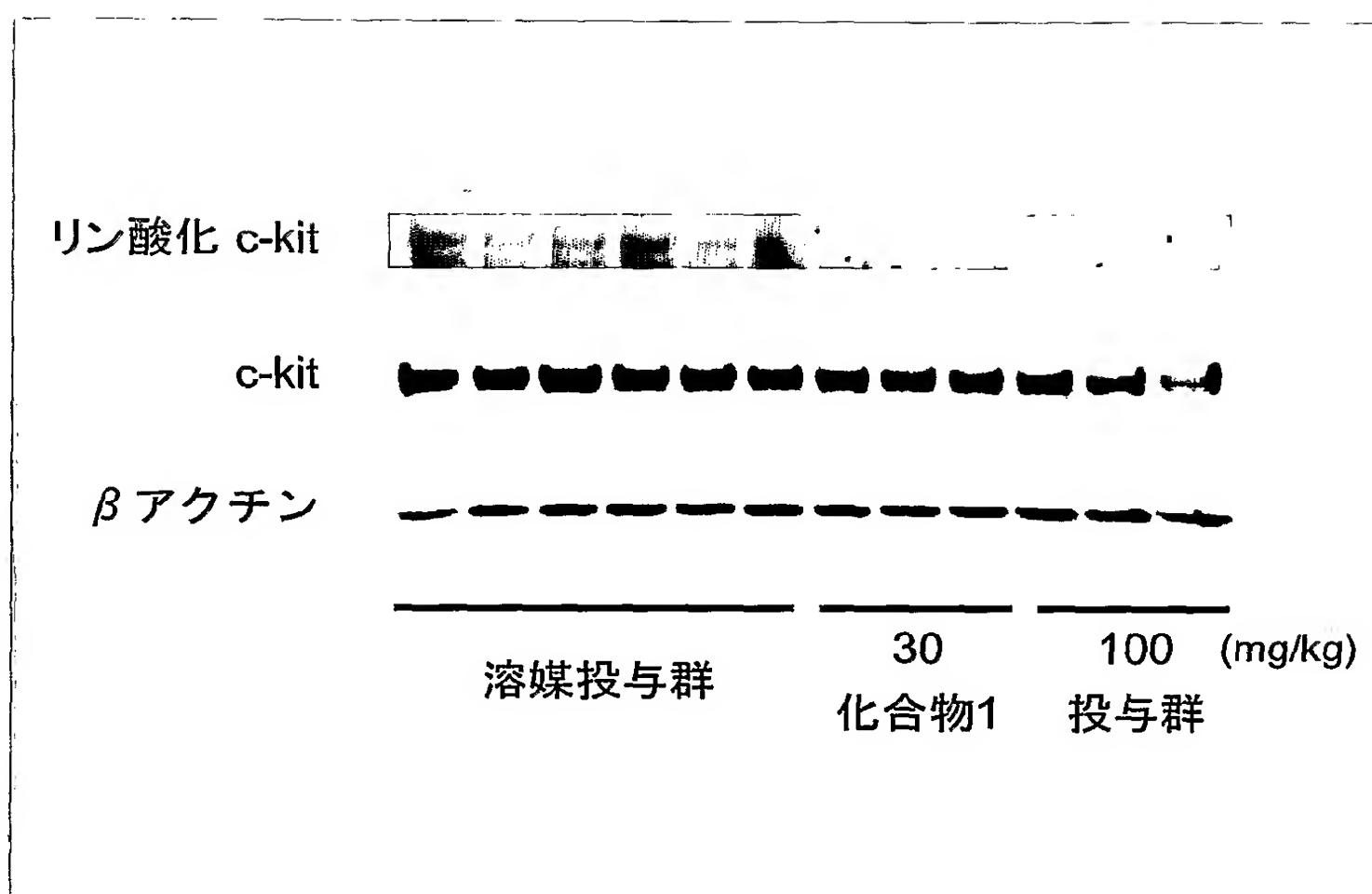


図17



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005788

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/48, A61K31/47, A61P35/00, 29/00, 9/10, 27/02, 3/10,  
3/04, 11/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/48, A61K31/47, A61P35/00, 29/00, 9/10, 27/02, 3/10,  
3/04, 11/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims; example 368 & EP 1415987 A1 & US 2004/053908 A1 & AU 2001095986 A & NO 2003001731 A	1-37, 39-45, 52-55

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

 Date of the actual completion of the international search  
 17 August, 2004 (17.08.04)

 Date of mailing of the international search report  
 07 September, 2004 (07.09.04)

 Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005788

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 38 and 46 to 51  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 38 and 46 to 51 relate to a method for treating a human body by operation or therapy, which is a subject matter not required to be searched by this authority.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D215/48, A61K31/47, A61P35/00, 29/00, 9/10, 27/02, 3/10, 3/04, 11/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D215/48, A61K31/47, A61P35/00, 29/00, 9/10, 27/02, 3/10, 3/04, 11/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/32872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25 全文、特に特許請求の範囲及び実施例368参照 &EP 1415987 A1 &US 2004/053908 A1 &AU 2001095986 A &NO 2003001731 A	1-37, 39-45, 52-55

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.08.2004

国際調査報告の発送日

07.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

榎本 佳子

4P 9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 38, 46-51 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲38及び46～51は手術又は治療による人体の処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。